

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i1.7445>

Pei S, Hinshaw MA. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis leading to diagnosis of Hodgkin lymphoma: report of rare case and literature review of paraneoplastic granulomatous dermatitides (*Dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada resulta en el diagnóstico de linfoma de Hodgkin: reporte de caso y revisión de la bibliografía de dermatitis granulomatosas paraneoplásicas*). Am J Dermatopathol 2019; 41 (11): 835-845. doi: 10.1097/DAD.0000000000001411.

Introducción: la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada, también conocida como granuloma de Churg-Strauss, es una erupción cutánea caracterizada por pápulas eritematosas o de color de la piel distribuidas de forma simétrica en las extremidades extensoras. Los hallazgos histopatológicos de la DGNE varían según el estadio de la lesión. Las lesiones tempranas se caracterizan por infiltrado neutrofílico y vasculitis leucocitoclástica. Las lesiones tardías, por otro lado, se caracterizan por tener infiltrados granulomatosos en empalizada, pero con mayor inflamación neutrofílica, fibrina y colágena degenerada. Recientemente se implementó el término *umbrella* para incluir una serie de padecimientos, como “dermatitis granulomatosas reactivas” que incluye la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada y la dermatitis granulomatosa intersticial, ya que ambas son patrones de reacciones cutáneas que ocurren en el contexto de un desencadenante sistémico, comúnmente enfermedades del tejido conectivo. Se resumen

36 publicaciones de casos paraneoplásicos de dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada, dermatitis granulomatosa intersticial y dermatitis granulomatosa no especificada y se presenta el segundo caso reportado de dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada asociada con linfoma de Hodgkin.

Discusión: las características clínicas de la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada paraneoplásica varían desde pápulas y placas eritematosas asintomáticas hasta nódulos y pápulas ulceradas. En 9 de los casos reportados, la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada se manifiesta clínicamente durante o antes del inicio de los signos y síntomas de la neoplasia subyacente. La mayor parte de las neoplasias asociadas son de tipo hematológicas, incluyendo linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos y otras neoplasias mieloproliferativas, como policitemia vera. La asociación más común es con síndromes mielodisplásicos. Es importante mencionar que se vio una relación entre la aparición o empeoramiento de las dermatitis granulomatosas en pacientes con síndromes mielodisplásicos como una señal de transición a leucemia aguda. No existen reportes de la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada paraneoplásica con neoplasias de tumor sólido, mientras que se encontraron 7 reportes de dermatitis granulomatosa intersticial con neoplasias de tumores sólidos. La inmunopatogénesis de las dermatitis granulomatosas paraneoplásicas se desconoce. En general,

las dermatitis granulomatosas no infecciosas, como la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada y la dermatitis granulomatosa intersticial, se han propuesto como un resultado de activación neutrofílica anormal, depósitos de inmunocomplejos circulantes y una reacción de hipersensibilidad tipo retardada o vasculitis de pequeños vasos de bajo grado. El manejo primario de la dermatitis granulomatosa paraneoplásica está enfocado en tratar la neoplasia subyacente, mostrando una respuesta variable de las lesiones de la piel. En la mayoría de los casos se observa alivio de las lesiones después de la quimioterapia o radiación para inducir remisión de la neoplasia. Existe únicamente un caso reportado en que las lesiones granulomatosas asociadas con leucemia aguda promielocítica no disminuyeron a pesar del tratamiento con quimioterapia. Debido a las asociaciones mencionadas, debe considerarse hacer un tamizaje apropiado para la edad en pacientes con dermatitis granulomatosa que no responda a tratamiento sistémico.

Conclusiones: se reporta un segundo caso de dermatitis granulomatosa en empalizada neutrofílica paraneoplásica como manifestación poco común de linfoma de Hodgkin y el noveno caso de dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada paraneoplásica. Se hace una revisión de la bibliografía del espectro de dermatitis granulomatosa paraneoplásica, incluyendo dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada y dermatitis granulomatosa intersticial. Es importante reconocer estas afecciones cutáneas como dermatosis paraneoplásicas además de su relación con enfermedades del tejido conectivo. Los dermatólogos y dermatopatólogos juegan un papel importante en la identificación de estas enfermedades y su referencia a otras especialidades por su naturaleza potencialmente paraneoplásica.

Karen Uriarte-Ruiz

Liu Y, Ma C, Wang G, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: Clinicopathologic study of 41 cases (*Trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vaccíniforme. Estudio clínico-patológico de 41 casos*). *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (2): 534-540. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.011.

Introducción: el trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vaccíniforme es una enfermedad asociada con el virus de Epstein-Barr, que ocurre principalmente en Asia y Latinoamérica. En la clasificación de tumores hematopoyéticos y linfoides de la OMS (2016) se utilizó el término: trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vaccíniforme. Este trastorno afecta con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes, es raro en adultos. Clínicamente se caracteriza por vesículas o pápulas en áreas fotoexpuestas que curan dejando cicatrices deprimidas y se asocia con síntomas sistémicos. En pacientes latinoamericanos se ha reportado una forma más agresiva, mientras que en Asia la mayoría de los pacientes sobreviven esta enfermedad.

Materiales y métodos: el estudio fue realizado en el Hospital de Xijing en Xi'an, China. Se incluyeron pacientes que fueron atendidos en el servicio de Dermatología entre 2007 y 2017. El diagnóstico se confirmó de acuerdo con la clasificación de la OMS (2016). Se analizaron fragmentos de tejido teñidos con hematoxilina y eosina y se realizaron los estudios de inmunohistoquímica para CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD56, TIA1 y Ki67, así como hibridación *in situ* para EBER y rearreglos para el receptor de células T (TCR).

Resultados: se incluyeron 28 pacientes menores de 18 años y 13 adultos (mayores de 18 años). La media de edad fue de 14.6 años, 15 eran hombres y 26 mujeres. La media de edad de inicio fue de 8.6 años. Todos los pacientes tenían lesiones en áreas foto-expuestas que estaban caracteri-

zadas por pápulas pequeñas, vesículas, costras, erosiones, úlceras y cicatrices deprimidas. Se encontró edema facial en 7 pacientes y ningún paciente tuvo edema periorbital ni perioral; 13 pacientes tenían hipersensibilidad a picaduras de mosquito. Se detectaron anticuerpos IgG para virus de Epstein-Barr en 25 de los pacientes en quienes se realizó el estudio. La carga viral para virus de Epstein-Barr se encontró elevada en 14 de 25 pacientes (> 5000 copias/mL). Se dio seguimiento en 20 pacientes, 16 continuaron vivos y 4 fallecieron por trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vacciniforme. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento conservador, 3 pacientes recibieron quimioterapia (QT) y un paciente se sometió a trasplante de células madre hematopoyéticas. Los 3 pacientes que recibieron tratamientos agresivos fallecieron a causa de la enfermedad. En términos histológicos la mayor parte de los especímenes mostraron un infiltrado denso linfocítico en la dermis, asociado con degeneración reticular, espongirosis o necrosis de la epidermis. Se observó angiotropismo o angiodestrucción en 31 pacientes. Los linfocitos en la mayoría de los casos eran pequeños y fueron positivos para CD3, CD5, CD7 y TIA1 en todos los pacientes. Se encontró expresión de CD30 en 7 pacientes y expresión focal de CD56 en 3 pacientes. La hibridación *in situ* para EBER fue positiva en todos los casos. El rearreglo del gen de TCR se realizó en 33 pacientes, de los que 29 fueron positivos.

Discusión: este estudio representa la serie de casos más grande de esta enfermedad. El edema perioral y periorbitario no se encontró en los pacientes, mientras que se ha descrito que éste es un hallazgo común en pacientes latinoamericanos. Histológicamente, los linfocitos proliferantes eran pequeños, las células virus de Epstein-Barr positivas constituían una minoría de las células proliferantes. El índice de proliferación Ki67 en la mayoría de los casos fue menor del 10%, en contraste con los reportes

de Latinoamérica, en los que se ha encontrado pleomorfismo celular de forma frecuente y Ki67 elevado, lo que explicaría el comportamiento clínico más agresivo. En este estudio solo 4 pacientes fallecieron de trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vacciniforme, mientras que de los casos de pacientes latinoamericanos, la mayoría fallece por esta enfermedad. Sólo 3 pacientes recibieron quimioterapia y ésta se ha asociado con peor pronóstico, por lo que se prefieren tratamientos conservadores. Además 3 de los 4 pacientes que fallecieron por trastorno linfoproliferativo tipo hidroa vacciniforme, tuvieron inicio de la enfermedad en la edad adulta (curso clínico más agresivo). Todos los pacientes que fallecieron tenían cargas virales elevadas de virus de Epstein-Barr.

Conclusiones: los pacientes asiáticos tienen un curso más indolente de la enfermedad en comparación con los pacientes latinoamericanos. Se sugieren tratamientos conservadores en la mayoría de los pacientes. El reto consiste en identificar: pacientes con mayor riesgo de progresión a una fase más agresiva de la enfermedad y en tratar a los pacientes que ya se encuentran en esta fase agresiva.

Alexandra Emma Pérez-Campos

Ávalos-Díaz E, Pérez-Pérez E, Granados J, Pacheco-Tovar D, Bollain-Y-Goytia-de-la-Rosa JJ, Herrera-Esparza R. Multiple autoimmunity and epitope spreading in monozygotic twins (*Autoinmunidad múltiple y diseminación de epítomos en gemelos monocigóticos*). J Transl Autoimmun 2021; 6 (4):100132. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100132>

Introducción: la múltiple autoinmunidad es un problema clínico y patológico que no está bien entendido, hay múltiples factores implicados en esta enfermedad polimórfica. Existen reportes que hablan de la asociación de susceptibilidad

genética con ciertos alelos. En este artículo se presentan estudios clínicos, serológicos e inmunogenéticos de un par de gemelos monocigóticos que fueron estudiados inicialmente por una enfermedad autoinmunitaria de la tiroides.

Caso clínico: gemelos de 23 años sin antecedentes familiares de enfermedades autoinmunitarias. Iniciaron con agrandamiento de la tiroides clasificada como gota eutiroidea asintomática durante cinco años. Posteriormente uno de los gemelos (caso número 1) experimentó dolor en la glándula tiroides y un mes después el otro gemelo (caso número 2) mostró síntomas similares. En ambos casos mostraron concentraciones aumentadas de TSH y T3 y T4 disminuidas, así como concentraciones altas de anticuerpos anti-tiroideos. Iniciaron tratamiento con levotiroxina y prednisona; sin embargo, en los siguientes 4 meses iniciaron con manchas hipocrómicas en ambas manos seguidas de la cara y el tronco. Se realizó el diagnóstico de vitíligo y se solicitó perfil de HLA.

Resultados: Este estudio muestra un par de gemelos monocigóticos con manifestaciones clínicas de tiroiditis asociada con vitíligo. Ambos tenían múltiples autoanticuerpos órgano-específicos ligados al HLA-DRB1*04-DQB1*03:02 y HLA-DRB1*03-DQBI*02, el patrón de autoanticuerpos y los títulos de anticuerpos no fueron idénticos. La autoinmunidad múltiple es un proceso clínico-patológico complejo caracterizado por más de una enfermedad autoinmunitaria en el mismo paciente, frecuentemente se asocia con la existencia de autoanticuerpos y células auto-reactivas. Esta anomalía inmunológica es poco común. En este artículo se comunican dos casos de gemelos monocigóticos que mostraron respuesta autoinmunitaria contra autoantígenos dominantes de la tiroides y antígenos de células melanocíticas. En ambos casos la respuesta autoinmunitaria inicial fue desencadenada por epítomos tiroideos asociados con tiroiditis, simul-

táneamente la aparición de vitíligo como una segunda enfermedad autoinmunitaria asociada con autoanticuerpos contra melanocitos. Posteriormente aparecieron múltiples autoanticuerpos sin consecuencias clínicas, probablemente como un epifenómeno. Respecto a la relación genética de los alelos HLA se ha reportado que el alelo DRB1*04 puede estar presente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria asociada con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes tipo 1, alopecia areata, vitíligo y otras. Este estudio confirma la bibliografía previa que menciona que existe asociación entre DRB1*04, vitíligo y enfermedad tiroidea, hallazgo que demuestra el estado de múltiple autoinmunidad en población mestiza. Los autores explican estos hallazgos con las siguientes teorías; primero: HLADQB1*031 o DRB1*0402 puede dar diferentes epítomos de proteínas no relacionadas simultáneamente, como la desmogleína para enfermedades ampollas y proteínas ribonucleicos que son autoantígenos para lupus. Segundo: El dominio clip de la cadena no variante se une a la hendidura de la proteína MHC II y previene la carga no específica de péptidos irrelevante en la hendidura. La interacción entre CLIP y el MHC II depende de los polimorfismos de MHC.

Conclusión: el par de gemelos en este estudio con haplotipos HLA-DRB1*04-DQB1*03:02 y HLA-DRB1*03-DQBI*02 exhiben datos clínicos de inmunidad múltiple, representan una oportunidad de explorar los mecanismos estero-químicos por los cuales diferentes epítomos pueden ser presentados por moléculas MHC II.

Karen Uriarte-Ruíz

Aydin-Ulgen O, Yıldız-P, Acar HC, Demirkesen C. Analysis of interobserver reproducibility in grading dysplastic nevi: Results of the application of the 2018 World Health Organization grading criteria (*Análisis de la reproducibilidad interobservador en la clasificación de nevus*

displásicos: resultados de la aplicación de los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2018). J Cutan Pathol 2021. doi: 10.1111/cup.14165.

Introducción: los nevos displásicos son un grupo de lesiones intermedias de tumores melanocíticos, considerados los más importantes simuladores, marcadores de riesgo y precursores potenciales del melanoma. Desde que se describieron las características histopatológicas la interpretación histopatológica y relación con el riesgo de melanoma han sido controvertidas. Sin embargo, algunos estudios señalaron que la confiabilidad interobservador de la clasificación de la displasia entre los dermatopatólogos es baja y hay necesidad de simplificar la terminología mediante el uso de un sistema de clasificación estandarizado. Aunque muchos autores han sugerido clasificar los nevos displásicos según sus características citológicas y arquitectónicas, en 2018 se agregó un capítulo sobre diagnóstico y estadiaje de los nevos displásicos en la edición de la *Clasificación de tumores de piel de la Organización Mundial de la Salud*.

Objetivos: evaluar la reproducibilidad interobservador de la clasificación de nevos displásicos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud publicados en 2018.

Materiales y métodos: revisión retrospectiva de reportes de patología de biopsias con el diagnóstico de nevo displásico en un periodo de dos años (de 2016 a 2017). En total, se seleccionaron 200 casos de nevos displásicos con grados de atipia severa a moderada, 100 de cada uno. Los observadores fueron tres dermatopatólogos de diferentes hospitales universitarios con experiencia que variaba de 7 a 28 años, quienes revisaron las laminillas de forma independiente, sin conocimiento del diagnóstico previo, y las

clasificaron como nevo displásico de bajo o alto grado de acuerdo con los criterios de 2018 de la OMS. Si durante estas revisiones, alguna se diagnosticaba como melanoma *in situ* el caso se descartaba, de esta forma se excluyeron 21 casos, el número final de casos fue de 179. Se realizó el análisis estadístico del nivel de concordancia entre patólogos con la calculadora kappa en línea y SPSS v.21. Los resultados se expresaron en proporciones kappa e intervalos de confianza (IC95%). La fortaleza del acuerdo entre patólogos se interpretó como escasa: menor del 0.20, justa: 0.20-0.40, moderada: 0.41-0.60, buena: 0.61-0.80 y muy buena: 0.81-1.00.

Resultados: hubo un acuerdo completo para clasificar los nevos displásicos en 99 de 179 casos entre los tres observadores, por tanto, la tasa de concordancia entre observadores fue del 55% con nivel aceptable general. En cuanto a la concordancia por cada criterio de clasificación, se encontró un nivel de concordancia justo entre los criterios nucleares de tamaño, tipo de cromatina y presencia de nucléolos. Hubo un nivel de concordancia moderado en su evaluación de la cantidad de atipia entre los melanocitos, un nivel de concordancia de moderado a bueno para la mayor parte de las características arquitectónicas, como la existencia de formación de hombros, nidos distribuidos horizontalmente, melanocitos dispersos suprabasales sutiles confinados a la epidermis inferior, fibroplasia concéntrica y lamelar alrededor de las crestas de rete alargadas, infiltrado linfocítico en parches y nidos con diferentes tamaños y formas. Los niveles más bajos de concordancia se observaron para la densidad de los melanocitos de unión no anidados y la existencias de nidos discohesivos de melanocitos intraepidérmicos. Los niveles más altos de concordancia fueron para el criterio de mitosis en melanocitos intraepidérmicos y tamaño mayor de 4 mm.

Conclusiones: los criterios de la OMS 2018 garantizarán un enfoque común en todo el mundo para el diagnóstico y clasificación de los nevos displásicos. Tiene la ventaja de una escala de dos grados sobre una de tres grados, por lo que los observadores se ven obligados a colocar los nevos displásicos en una sola categoría de atipia de grado bajo o alto, lo que hace más fácil el pronóstico y seguimiento. Se requieren más estudios para mejorar la variabilidad interobservador entre los criterios actuales para la clasificación de los nevos displásicos.

Irene Montserrat Rodríguez-Escamilla

Maintz L, Welchowski T, Herrmann N, Brauer J, Kläschen AS, Fimmers R, et al. Machine learning-based deep phenotyping of atopic dermatitis: severity-associated factors in adolescent and adult patients (*Fenotipado profundo de la dermatitis atópica basado en el aprendizaje automático: factores asociados con la gravedad en pacientes adolescentes y adultos*). JAMA Dermatol 2021; 157 (12): 1414-1424. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3668.

Introducción: la dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más común y tiene una fisiopatología compleja que subyace a fenotipos muy heterogéneos. Los avances actuales en la medicina de precisión hacen hincapié en la necesidad de la estratificación.

Objetivo: realizar un fenotipado profundo e identificar factores asociados con la gravedad en pacientes adolescentes y adultos con dermatitis atópica.

Métodos: datos transversales de la visita inicial de un estudio longitudinal prospectivo que investigó el fenotipo de los pacientes con dermatitis atópica del Departamento de Dermatología y Alergia del Hospital Universitario de Bonn, Alemania, inscritos entre noviembre de 2016 y

febrero de 2020. Se estratificaron por grupos de gravedad utilizando el Índice de Área y Gravedad del Eccema (*Eczema Area and Severity Index - EASI*). Las asociaciones de 130 factores con la gravedad de la dermatitis atópica se analizaron aplicando un enfoque de aprendizaje automático (*gradient boosting*) con un ajuste basado en la validación cruzada, así como una regresión logística multinomial.

Resultados: se analizaron 367 pacientes (157 hombres [42.8%]; edad media de 39 años; 94% adultos). Entre los participantes, 177 (48.2%) tenían enfermedad leve ($EASI \leq 7$), 120 (32.7%) tenían enfermedad moderada ($EASI 7-21$) y 70 (19.1%) tenían enfermedad grave ($EASI > 21$). Los estigmas atópicos (queilitis: riesgo relativo [RR] 8.10; IC95%, 3.35-10.59; dermatografismo blanco: RR 4.42; IC95%, 1.68-11.64; signo de Hertoghe: RR 2.75; IC95%, 1.27-5.93; eccema de pezón: RR 4.97; IC95%, 1.56-15.78) se asociaron con mayor probabilidad de dermatitis atópica grave, mientras que el sexo femenino se relacionó con menor probabilidad (RR 0.30; IC95%, 0.13-0.66). La probabilidad de dermatitis atópica grave se asoció con concentraciones totales de inmunoglobulina E en suero superiores a 1708 UI/mL y con valores de eosinófilos superiores al 6.8%. Los pacientes de 12 a 21 años o mayores de 52 años tenían una probabilidad elevada de dermatitis atópica grave; los pacientes de 22 a 51 años tenían una probabilidad elevada de dermatitis atópica leve. La edad de inicio de la dermatitis atópica mayor de 12 años se asoció con mayor probabilidad de dermatitis atópica grave hasta un pico de 30 años; la edad de inicio mayor de 33 años se asoció con dermatitis atópica moderada a grave, y el inicio en la infancia se asoció con dermatitis atópica leve (pico, 7 años). Los factores del estilo de vida asociados con la dermatitis atópica grave fueron la actividad física menos de una vez por semana y el tabaquismo. La alopecia areata se asoció con la dermatitis atópica moderada (RR 5.23;

IC95%, 1.53-17.88) y grave (OR 4.67; IC95%, 1.01-21.56). El rendimiento predictivo del aprendizaje automático-gradiente de refuerzo frente a la regresión logística multinomial sólo difirió ligeramente (valor medio del área bajo la curva multiclase: 0.71 [IC95%, 0.69-0.72] frente a 0.68 [0.66-0.70], respectivamente).

Conclusiones: las características fenotípicas y los marcos de edad de los pacientes hallados en este análisis transversal podrían contribuir a una comprensión más profunda de la enfermedad, a la estimación de la probabilidad de gravedad, a un seguimiento más estrecho de los pacientes predispuestos y a la prevención y terapia personalizadas.

Jaquelyn García-Tirado

Manocha A, Tirumalae R. Histopathology of pemphigus vulgaris revisited (Revisión de la histopatología del pénfigo vulgar). *Am J Dermatopathol* 2021; 43 (6): 429-437. doi: 10.1097/DAD.0000000000001838.

Introducción: el pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa mucocutánea autoinmunitaria con incidencia de 0.076-5/100,000 personas por año. Está ocasionado por autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 (Dsg1) y desmogleína 3 (Dsg3) provocando acantólisis con la subsecuente formación de ampollas suprabasales. El diagnóstico se establece mediante los hallazgos clínicos, histopatológicos, la inmunofluorescencia (IF) y prueba ELISA contra Dsg1 y Dsg3. El objetivo de este estudio original fue describir las características histopatológicas, resaltar las variaciones y los problemas de diagnóstico encontrados en el pénfigo vulgar.

Material y método: se trata de un estudio de cohorte transversal retrospectivo en el que se estudiaron 169 casos de pénfigo vulgar diagnosticados mediante histopatología en muestras de piel-mucosas e inmunofluorescencia directa

(DIF) o indirecta (IIF) del Departamento de Patología de un hospital de tercer nivel en la India en un periodo de 11 años.

Resultados: se estudiaron 162 adultos y 7 niños (radio: 23.14), con intervalo de edad de 14 a 78 años (media 45.37 años y mediana 48 años), con mayor incidencia en pacientes masculinos con un radio de 1.37. El principal hallazgo histológico fue la existencia de ampollas suprabasales con contenido de células acantolíticas y el patrón característico de fila de lápidas y *villi* en el piso de las mismas. La inmunofluorescencia directa mostró el patrón característico intercelular o en red en el 98.1% (n = 163) y la inmunofluorescencia indirecta se realizó en 11 casos y fue positiva en 9, 5 contra Dsg3 y 4 contra Dsg3 y Dsg1.

Discusión: en cuanto a la epidemiología, es importante tomar en cuenta que puede afectar a niños para proporcionar el diagnóstico y manejo oportuno ya que en niños el pénfigo vulgar puede ser mortal. Las variaciones en la localización de la ampolla se deben al epitelio en regeneración, lo que proporciona apariencia de una ampolla dentro de una ampolla. Los problemas diagnósticos podrían ocurrir en caso de lesiones tempranas y costras. Las lesiones tempranas clínicamente se manifiestan como lesiones urticariformes y en la histopatología muestran espongiosis, hendidura suprabasal y eosinófilos y neutrófilos entre los queratinocitos. En caso de haber costras debe descartarse infección fúngica concomitante.

Conclusión: el pénfigo vulgar es el prototipo de las enfermedades ampollares acantolíticas suprabasales y puede manifestarse con variedad de características morfológicas; si bien la inmunofluorescencia es la herramienta diagnóstica definitiva, no es universalmente accesible y hay que confiar en los hallazgos de la histopatología.

María Teresa Rosas-Morett

Panse G, McNiff JM. Lichenoid dermatoses with pseudomelanocytic nests vs inflamed melanoma in situ: A comparative study (*Dermatosis liquenoides con nidos pseudomelanocíticos vs melanoma inflamado in situ: un estudio comparativo*). J Cutan Pathol 2021; 48 (6): 745-749. doi:10.1111/cup.13945.

Objetivos: los nidos pseudomelanocíticos o pseudonidos que surgen en las dermatosis liquenoides pueden ser un problema de diagnóstico del melanoma *in situ*, especialmente en la piel dañada por el sol. Buscamos evaluar las características histopatológicas que pueden ser útiles para distinguir este proceso benigno del melanoma *in situ* inflamado.

Métodos: se revisaron retrospectivamente los archivos de dermatopatología en busca de casos con nidos pseudomelanocíticos. Se identificaron 10 muestras de biopsia que contenían nidos pseudomelanocíticos dentro de la reacción del tejido liquenoide y 20 casos de melanoma *in situ* inflamado. Se evaluaron las secciones teñidas con hematoxilina y eosina en todos los casos para detectar hallazgos histopatológicos, como características de nidos melanocíticos (discretos o confluentes), dispersión pagetoide, presencia o ausencia de melanocitos únicos confluentes en la unión dermoepidérmica, atipia citológica significativa, queratinocitos necróticos, incontinencia pigmentaria e infiltrado inflamatorio (intenso o no intenso). También se revisaron retrospectivamente las tinciones inmunohistoquímicas para marcadores melanocíticos. Los casos con nidos pseudomelanocíticos representaron una erupción (n = 6) o una lesión discreta no melanocítica, como la queratosis liquenoide (n = 4).

Resultados: los hallazgos histopatológicos indicaron que las muestras con los nidos pseudomelanocíticos revelaron cambios de interfase con queratinocitos necróticos en todos los casos

e incontinencia pigmentaria en 9/10 casos. Los nidos pseudomelanocíticos fueron discretos en 8/10 casos y focalmente confluentes-alargados en los dos casos restantes. Los agregados anidados carecían de atipia citológica significativa, dispersión pagetoide y confluencia de melanocitos solitarios en la unión. Todos los casos mostraron al menos un nido de células positivas a MITF, mientras que SOX10 fue positivo en 3/3 casos y S100 fue negativo en 2/2 casos evaluados. En contraste con nidos pseudomelanocíticos, todos los casos de melanoma *in situ* inflamado demostraron confluencia de melanocitos individuales con atipia citológica significativa ($p < 0.001$) y 18/20 casos de melanoma *in situ* mostraron dispersión pagetoide de melanocitos ($p = 0.001$).

Conclusiones: de las diferentes características histopatológicas evaluadas, el crecimiento confluyente y la dispersión pagetoide de los melanocitos atípicos se observaron en la mayoría de los casos de melanoma *in situ* inflamado, pero estuvieron ausentes en todos los casos con nidos pseudomelanocíticos. Por tanto, además de la correlación clínico-patológica, estas características pueden ser útiles para diferenciar los nidos pseudomelanocíticos que surgen en las dermatosis liquenoides de los melanomas *in situ* inflamados. El fenómeno de los nidos pseudomelanocíticos a menudo causa dificultad de diagnóstico en pacientes mayores con piel dañada por el sol, donde es más probable que ocurran procesos melanocíticos de unión atípicos. Estos nidos pueden representar colecciones reales de melanocitos que ocurren en reacciones de tejido liquenoide, como sugieren varias otras publicaciones que describen que las células en dichos nidos son positivas para SOX10. Debido a la superposición morfológica e inmunohistoquímica entre nidos pseudomelanocíticos y melanomas *in situ* inflamados, la correlación clínica es esencial para descartar un proceso melanocítico de unión atípico en la mayoría de

los casos. Los hallazgos en la serie más grande de biopsias de piel con nidos pseudomelanocíticos hasta la fecha muestran que los nidos pseudomelanocíticos carecen de dispersión pagetoide y confluencia de melanocitos atípicos solitarios en la unión dermoepidérmica, mientras que estas características están presentes en la mayoría de los casos de melanoma *in situ* inflamado. Por tanto, además de la correlación clínica, estos dos hallazgos histopatológicos podrían ser útiles para distinguir entre nidos pseudomelanocíticos y melanoma *in situ* inflamado. Los informes iniciales de nidos pseudomelanocíticos en reacciones de tejido liquenoide que imitan a melanoma *in situ* describieron el etiquetado Mart-1-Melan-A dentro de estos agregados anidados. Estudios posteriores han demostrado que Melan-A sobreestima la densidad de los melanocitos en la piel dañada por el sol, mientras que las tinciones nucleares como MITF y SOX-10 son más confiables para la cuantificación precisa de los melanocitos de unión. La tinción de nidos pseudomelanocíticos con marcadores nucleares como MITF, SOX-10.5 o ambos, como se observó en todos nuestros casos, se suma a la dificultad de diagnóstico para distinguir estos agregados de melanoma *in situ*. Recientemente, el antígeno expresado preferencialmente en el melanoma (PRAME) ha surgido como una tinción inmunohistoquímica útil para distinguir el melanoma de las lesiones melanocíticas benignas en piel, ganglios linfáticos, así como en lesiones melanocíticas desafiantes. La expresión nuclear de PRAME en colecciones de células positivas para SOX10 en la unión plantearía la posibilidad de una proliferación melanocítica de unión atípica con inflamación liquenoide. También se ha demostrado que PRAME es negativo en una serie limitada de dermatitis de interfaz con nidos pseudomelanocíticos y puede resultar un marcador útil en casos de diagnóstico difícil. Se han descrito nidos pseudomelanocíticos en la mayor parte de los procesos de interfase, incluidos el liquen plano, liquen plano pigmentoso,

lupus eritematoso, erupción medicamentosa fija y reacciones fototóxicas.

Conclusión: los hallazgos muestran que la dispersión pagetoide y la confluencia de melanocitos solitarios en la unión dermoepidérmica pueden ser útiles para distinguir los nidos pseudomelanocíticos de los melanomas *in situ* inflamados en casos desafiantes. Es importante tener en cuenta que una variedad de dermatosis de interfaz, incluida la EICH, puede manifestarse con hallazgos histopatológicos de nidos pseudomelanocíticos que pueden simular melanoma *in situ* inflamado o en regresión. Si bien los hallazgos inmunohistoquímicos requieren una interpretación cautelosa, un examen histopatológico cuidadoso y la correlación con los hallazgos clínicos son decisivos para excluir la posibilidad de melanoma *in situ*.

Luzma Kareena Jiménez-León

Kolivras A, Thompson C, Pastushenko I, Mathieu M, Bruderer P, de Vicq M, Feoli F, Harag S, Meiers I, Olemans C, Sass U, Dehavay F, Fakih A, Lam-Hoai XL, Marneffe A, Van De Borne L, Vandersleyen V, Richert B. A clinicopathological description of COVID-19-induced chilblains (COVID-toes) correlated with a published literature review (*Descripción clínico-patológica de la pseudoperniosis inducida por COVID-19 y su correlación con una revisión de la bibliografía publicada*). J Cutan Pathol 2022; 49 (1): 17-28. doi: 10.1111/cup.14099.

Introducción: se han publicado muchos artículos de pseudoperniosis asociada con COVID-19 en un corto periodo; sin embargo, la mayor parte carece de correlación clínico-patológica, lo que ha llevado a la generación de conceptos erróneos. Los objetivos de este estudio son proporcionar una evaluación exhaustiva de un grupo de pacientes con base en la clínica y estudios histopatológicos, radiológicos y de

laboratorio e interpretar los hallazgos basados en un resumen crítico de la bibliografía publicada.

Métodos: estudio prospectivo realizado en un solo centro. Los datos se recolectaron en tres visitas clínicas donde se realizaron evaluaciones clínicas, TAC torácica basal, PCR para SARS-CoV-2, biopsia de piel basal con microscopia de luz, microscopia electrónica, inmunofluorescencia directa, exámenes de laboratorio.

Resultados: *hallazgos clínicos:* se identificaron 32 pacientes de los que se excluyeron 3. La edad promedio en los varones fue de 29.62 años y en mujeres de 36.88 años, con mayor proporción de mujeres (55.1%) y predominio en raza blanca (89.6%). En 10 casos las lesiones iniciaron de manera concomitante a los síntomas generales, en 8 casos precedieron a los síntomas generales y en 3 casos aparecieron antes de los síntomas generales. El 72.4% de los afectados cursó con dolor o prurito asociados. Ningún paciente tuvo alteración de sus signos vitales y en el 42.8% de los casos la dermatosis se curó parcialmente y sin recurrencias después de 2 semanas. Sólo un paciente tuvo PCR para SARS-CoV-2 positiva, 6 tuvieron serologías positivas para SARS-CoV-2 y ninguno mostró alteraciones en la tomografía de tórax. El 34.48% de los pacientes manifestó eritema y edema difuso sin ninguna otra lesión individual, afectándose con mayor frecuencia los dedos (93%). El 65.6% tuvo, además del edema y eritema difusos, lesiones individuales, ubicadas mayormente en la superficie dorsal de los dedos (93%), y las lesiones primarias más frecuentes fueron las pápulas y placas en el 51.7% y las lesiones secundarias más comunes fueron las erosiones, úlceras o costras en el mismo porcentaje. Ningún paciente cursó con lesiones acroisquémicas. Respecto a la correlación entre los datos clínicos y la evolución de la pseudoperniosis, los pacientes con lesiones individuales asociadas con eritema y esquema difusos fueron los que tuvieron peor pronóstico

($p < 0.0001$). *Hallazgos histopatológicos:* los cambios epidérmicos más frecuentes fueron la hiperqueratosis en el 100% y la acantosis en el 86%. Se encontró dermatitis de interfaz vacuolar en todos los casos, siendo más frecuente focal (62%). En relación con los cambios en la dermis papilar, lo más frecuente fue la extravasación de eritrocitos en el 76%. Asimismo, se encontró un infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular moderado en el 43% e intenso en el mismo porcentaje. El 95% cursó con infiltrado inflamatorio superficial y profundo; el 71% tuvo depósitos de mucina intersticial focal y el mismo porcentaje depósitos periecrinos difusos. Respecto a la inmunohistoquímica, el infiltrado inflamatorio de linfocitos T fue compuesto en su mayor parte por linfocitos T+ CD3 con algunas subpoblaciones de CD8 y CD4, se encontraron, además, algunos histiocitos CD68+ y CD163+. Se evidenció correlación entre los síntomas generales con mayor edema de la dermis papilar y depósitos de fibrina. En la inmunofluorescencia directa el 35% de los casos tuvo depósito de fibrinógeno en la pared de los vasos sanguíneos, ya sea de forma focal (35%) o moderada (35%) en la dermis superficial o focal en la dermis profunda en el 35%. *Microscopia electrónica:* se evidenció en 2 pacientes estructuras altamente sugerentes del nuevo coronavirus a nivel de las células del endotelio y la porción secretora de las glándulas ecrinas.

Discusión: los hallazgos de este estudio en relación con la bibliografía publicada han permitido asumir los siguientes conceptos: existe evidencia sólida de que el COVID-19 puede inducir lesiones tipo perniosis, especialmente en jóvenes, con base en: a) descarte de otras causas primarias y secundarias de perniosis, b) hallazgo de estructuras virales en microscopia electrónica y reportes de inmunohistoquímica positiva para proteína spike; c) reactivación de sabañones y nuevos casos durante la segunda ola; d) casos inducidos por vacuna de ARN mensajero modificado

(Pfizer BioNTech). Los perniosis es el reflejo de cambios microangiopáticos histopatológicos y la biopsia de piel no permite diferenciar la causa de las lesiones. Entre los hallazgos de este estudio destacan el engrosamiento de las paredes de las vénulas poscapilares y el depósito de mucina periecrino que podría explicarse por la existencia del receptor ECA-2 en estas estructuras. Ninguno de los pacientes tuvo coagulopatía sistémica o susceptibilidad genética para estados de hipercoagulabilidad. La presencia de microtrombos en la histopatología no es evidencia definitiva de coagulopatía sistémica. Deben diferenciarse de las lesiones de acroisquémicas que sí cursan con coagulopatía. Las pruebas serológicas y de PCR negativas para COVID-19 no descartan que el coronavirus sea la causa de las lesiones, con base en: a) aparición de lesiones en periodo de convalecencia; b) las pruebas negativas en enfermedad leve se asocian con intensa respuesta de IFN-1. Los pseudoperniosis asociada con COVID-19 usualmente señalan buen pronóstico en pacientes asintomáticos.

Conclusiones: se presentó la serie más grande de pacientes con pseudoperniosis inducida por COVID-19 con estudios histopatológicos y en los que se descartaron otras causas primarias o secundarias. Todos los casos tuvieron estrecha correlación fenotípica e histopatológica, y en 2 casos la microscopia electrónica mostró partículas virales. Ningún paciente tuvo evidencia de coagulopatía y todos tuvieron un curso indolente. La existencia de una lesión acral señala la necesidad de identificar y aislar a pacientes asintomáticos. Es necesario diferenciar estas lesiones de las vaso-occlusivas que tienen mal pronóstico.

Luciana del Carmen Ganoza-Granados

Ibrahim MA, Mohamed A, Soltan MY. Thymocyte selection-associated high-mobility group box as a potential diagnostic marker differentiating

hypopigmented mycosis fungoides from early vitiligo: A pilot study (Grupo box de alta movilidad asociada con la selección de timocitos como posible marcador de diagnóstico para diferenciar la micosis fungoide hipopigmentada del vitíligo temprano: estudio piloto). *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020; 87 (6): 819-825. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1011_18.

Introducción: la micosis fungoide es el linfoma cutáneo de células T más común. La variedad hipopigmentada es rara y se observa con más frecuencia en individuos con fototipos oscuros. En una cohorte de pacientes con lesiones hipopigmentadas en el tronco, el 16% correspondió a micosis fungoide hipopigmentada. La dificultad para este diagnóstico crea la necesidad de encontrar marcadores diferenciales. El grupo box de alta movilidad asociada con la selección de timocitos (TOX) tiene un papel importante durante el desarrollo de los linfocitos y está implicado en el cambio de precursores CD4+CD8+ a T CD4+ en el timo. Sin embargo, se regula a la baja después de que las células salen del timo. Se ha descubierto que TOX se expresa de forma aberrante en la micosis fungoide y el síndrome de Sézary y puede considerarse un marcador potencial para el diagnóstico histológico de la micosis fungoide.

Objetivo: estudiar la expresión de TOX en la micosis fungoide hipopigmentada y en vitíligo activo para evaluar su potencial como marcador diagnóstico.

Métodos: el estudio se realizó en pacientes pertenecientes a la clínica de linfomas cutáneos de un hospital en El Cairo, Egipto. Se incluyeron 15 pacientes con micosis fungoide hipopigmentada y 15 pacientes con vitíligo activo como controles, con *Vitiligo Disease Activity Score* (VIDA) de +3 (actividad entre 6 semanas y 3 meses) y +4 (actividad dentro de 6 semanas). Se tomaron biopsias por sacabocado en todos los pacientes

y se realizó inmunotinción para TOX. La tinción se consideró negativa cuando había menos del 10% de células positivas y positiva si más del 10% de las células eran positivas (débilmente positiva si del 10 al 50% de las células eran positivas y fuertemente si más del 50% de células eran positivas).

Resultados: la edad media de los casos de micosis fungoide hipopigmentada fue de 21.8 ± 11.8 años y la mayoría eran hombres. La edad media en el momento de la aparición de la enfermedad fue de 18.1 ± 10.5 años, con duración media de 3.7 ± 3.6 años. Trece pacientes (87%) tenían lesiones en áreas no fotoexpuestas; 10 pacientes (67%) fueron clasificados como IIA, mientras que 5 pacientes (33%) se encontraban en el estadio I. El epidermotropismo de interfaz se encontró en 8 pacientes (53%), mientras que el epidermotropismo de tipo pagetoide en 7 pacientes (47%). Once pacientes (73%) tenían un perfil CD8+, mientras que el resto (4 pacientes, 27%) mostraron un perfil predominante de CD4+. La expresión de TOX con tinción nuclear de los linfocitos fue significativamente mayor en la micosis fungoide hipopigmentada que en las lesiones de vitíligo activo. Mediante un análisis

semicuantitativo, 14 pacientes con micosis fungoide (93.3%) fueron positivos (el 66.7% mostró positividad fuerte y el 26.6%, positividad débil), mientras que sólo un paciente (6.7%) mostró un resultado negativo. No se encontraron diferencias significativas en la expresión de TOX entre los casos con un perfil inmunitario CD4 predominante y con un perfil inmunitario CD8 predominante. Por el contrario, sólo un paciente (6.7%) de entre los controles de vitíligo mostró positividad débil para TOX, mientras que 14 pacientes (93.3%) fueron negativos. La expresión de TOX fue un 93.3% sensible y específica para diferenciar los casos de los controles con un valor de corte de 1.5.

Conclusiones: TOX es un marcador prometedor de diagnóstico en la micosis fungoide hipopigmentada que puede diferenciarla del vitíligo activo temprano, uno de sus imitadores inflamatorios, con alto grado de sensibilidad y especificidad. TOX parece expresarse en los casos de micosis fungoide hipopigmentada independientemente del perfil inmunológico de la lesión.

Jaquelyn García-Tirado