

AP-TEMA-14.pdf



clauumaar_



**PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS
ANATOMO-PATOLOGICOS**



3º Grado en Medicina



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

TEMA 14 - PATOLOGÍA DE LA PIEL

I. OBJETIVOS Y ESTRUCTURA DE LA PATOLOGÍA CUTÁNEA

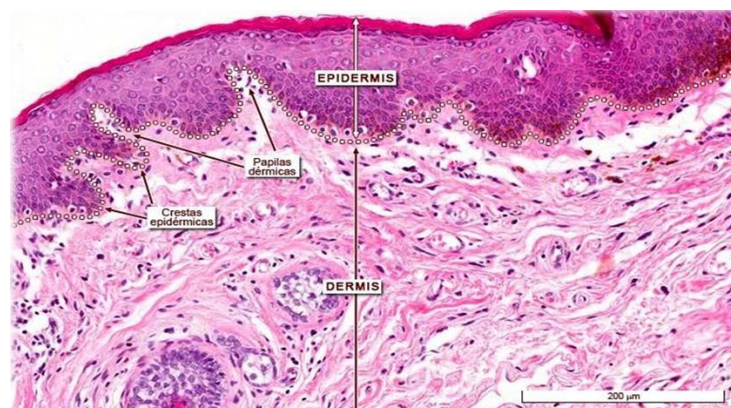
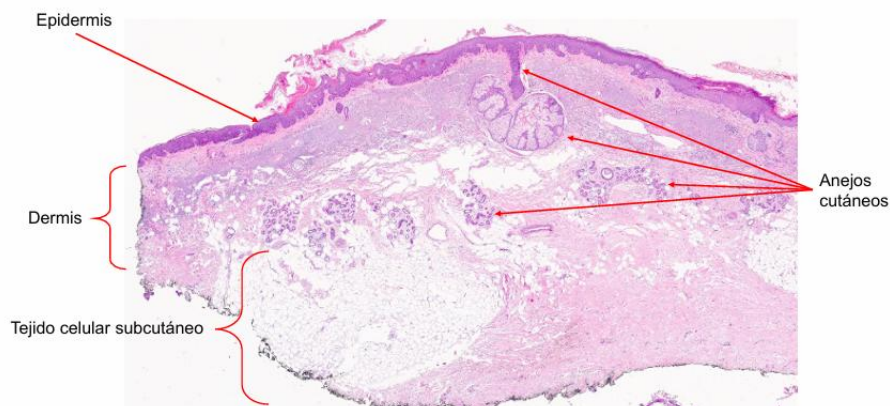
Los objetivos de la clase incluyen:

- Conocer las **características histopatológicas de los patrones inflamatorios** de la piel y las principales dermatosis asociadas.
- Conocer qué es un **melanoma**, sus características histopatológicas/moleculares y su impacto pronóstico.
- Conocer las **neoplasias cutáneas más frecuentes** en la práctica diaria de un patólogo.

La Patología Cutánea se divide en:

1. **Patología Inflamatoria (dermatitis).**
2. **Patología Neoplásica.**

Las estructuras involucradas en la patología son: Epidermis, Dermis, Anejos cutáneos, y Tejido celular subcutáneo.

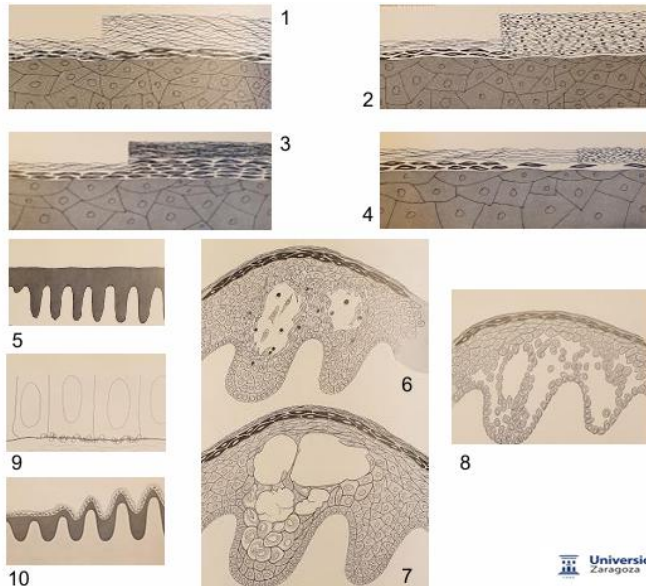


II. DERMATITIS: GLOSARIO DE TÉRMINOS

Términos histológicos utilizados para describir la patología inflamatoria:

Dermatitis: glosario de términos

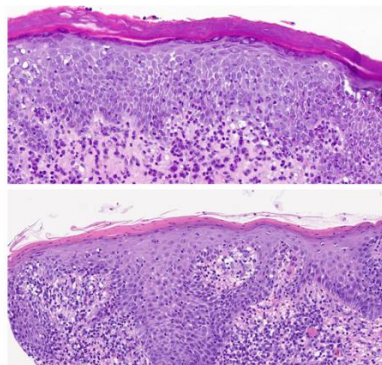
- Hiperqueratosis
 - Ortoqueratosis (1)
 - Hojaldrada (cesto de mimbre)
 - Compacta
 - Laminada
 - Paraqueratosis (2)
- Hiper (3) e hipogranulosis (4)
- Hiperplasia epidérmica (5)
- Espongiosis (6)
- Balonización (7)
- Acantolisis (8)
- Disqueratosis y apoptosis
- Degeneración vacuolar de la basal (9)
- Papilomatosis (10)



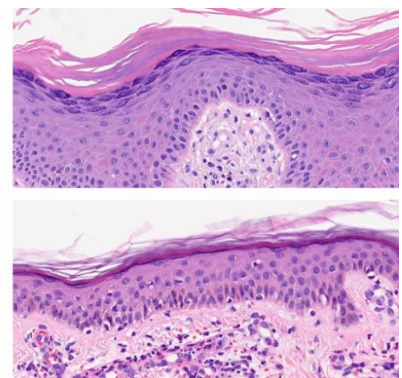
Universidad Zaragoza

• Hiperqueratosis

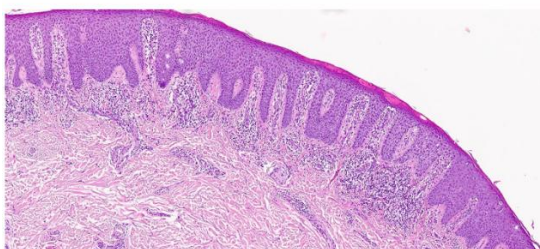
- Ortoqueratosis (1)
 - Hojaldrada (cesto de mimbre)
 - Compacta
 - Laminada
- Paraqueratosis (2)



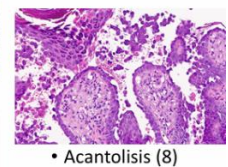
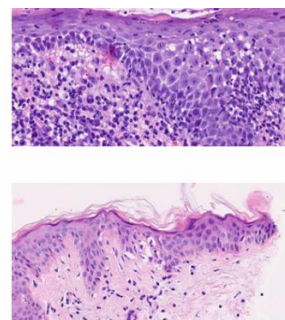
• Hipergranulosis (3) e hipogranulosis (4)



• Hiperplasia epidérmica (5)

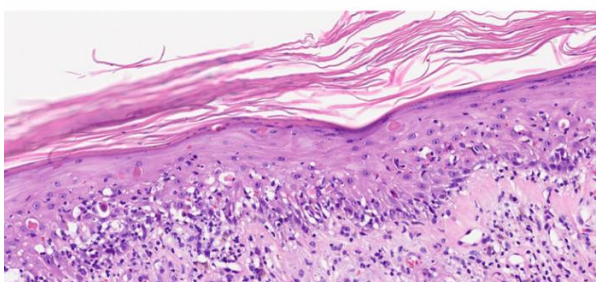


- Espongiosis (6)
- Balonización (7)

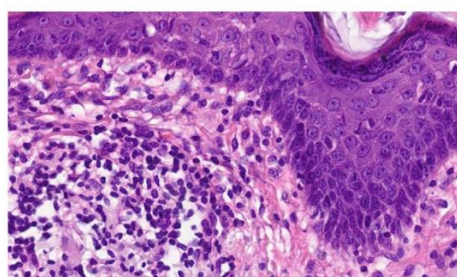


• Acantolisis (8)

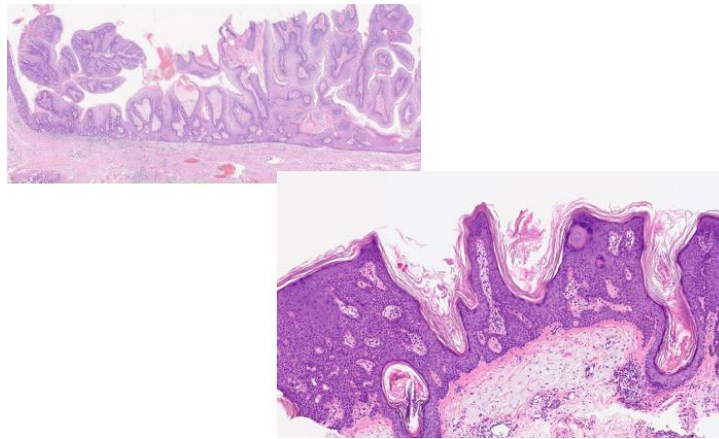
• Disqueratosis y apoptosis



• Degeneración vacuolar de la basal (9)



• Papilomatosis (10)

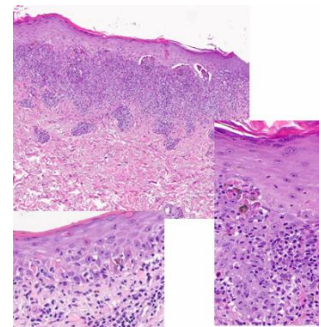


III. DERMATITIS: PATRONES BÁSICOS (ELEMENTALES)

1. Dermatitis Liquenoide

• **Características histológicas:**

- **Apoptosis:** manifestada como **cuerpos de Civatte**.
- Degeneración vacuolar de la basal.
- Incontinencia pigmentaria.
- **Infiltrado linfocitario en banda.**

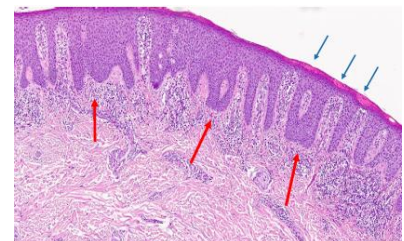


• **Enfermedades prototípicas:** Liquen plano, Eritema fijo por drogas, Eritema multiforme, EICH (Enfermedad injerto contra huésped), Lupus eritematoso, Dermatomiositis.

2. Dermatitis Psoriasiforme

• **Características histológicas:**

- Hiperplasia epidérmica.
- Elongación de crestas.
- Incremento mitosis en capa basal.
- Exudado suprapapilar con paraqueratosis.

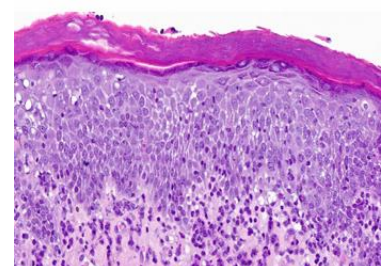


• **Enfermedades prototípicas:** Psoriasis, Síndrome de Reiter, Pitiriasis rubra pilaris, Parapsoriasis, Liquen simple crónico, Candidiasis y dermatofitosis crónicas.

3. Dermatitis Espongiósica

• **Características histológicas:**

- **Edema intraepidérmico intercelular (espongiosis).**
- Infiltrado inflamatorio.



- **Patrones** (ejemplos): Espongiosis neutrofílica (EN), eosinofílica (EE), miliar (EM), folicular (EF), pitiriasiforme (EP).

- **Enfermedades prototípicas:**

- **EN:** Psoriasis pustulosa, pustulosis exantemática aguda generalizada.
- **EE:** Pénfigo, dermatitis alérgica, picaduras de artrópodos.
- **EM:** Miliaria.
- **EF:** Infundibulofoliculitis.
- **EP:** Pitiriasis rosada, eritema anular centrífugo.
- **Otras:** dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto.

4. Dermatitis Vesículoampollosa

- **Fisiopatología:** Defecto en la adhesión de queratinocitos.

- **Características histológicas:**

- Presencia de vesículas o bullas en epidermis o unión dermoepidérmica.

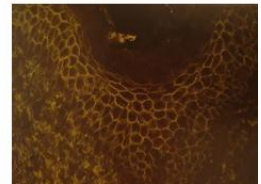
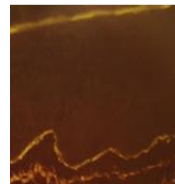
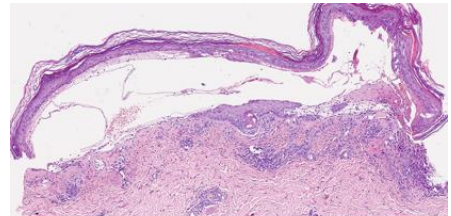
- Factores importantes:

- **Localización histológica:** intracórnea/subcórnea, intraepidérmica, suprabasal.

- **Origen mecánico:** espongiosis exagerada, balonización, acantosis.

- Tipo de infiltrado inflamatorio.

- Patrón de inmunofluorescencia.



- **Enfermedades prototípicas:** Impétigo, Pustulosis palmoplantar, Pénfigo, Enfermedad de Darier, Epidermolisis bullosa, Penfigoide.

5. Vasculitis

Se caracterizan por inflamación y daño de la pared vascular.

- **Vasculitis aguda (1):**

- Características: Infiltrado neutrofílico, **leucocitoclasia**, engrosamiento endotelial, necrosis fibrinoide.

- Enfermedades: Vasculitis leucocitoclástica, Púrpura de Henoch-Schönlein.

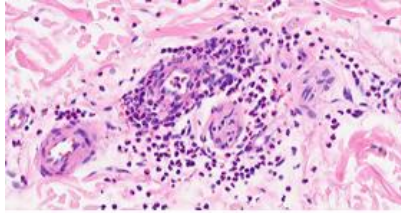
- **Vasculitis crónica (2):**

- Características: Infiltrado linfocitario, engrosamiento endotelial, extravasación hematíes y hemosiderófagos.

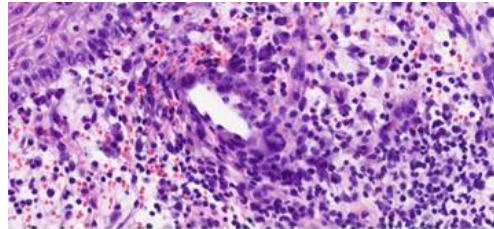
- Enfermedades: Pitiriasis liquenoide, Dermatitis purpúricas pigmentadas.

- **Vasculitis con granulomatosis:**

- Características: Vasculitis y granulomas (angiocéntricos o sin relación con los vasos).
- Enfermedad: Granulomatosis con poliangiitis (Wegener).



1



2

6. Paniculitis

Inflamación que afecta al tejido celular subcutáneo.

- **Paniculitis septal (1):**

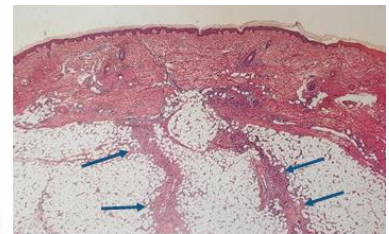
- Inflamación centrada en los septos de tejido conectivo de la grasa subcutánea.

- Ejemplo: **Eritema nodoso**.

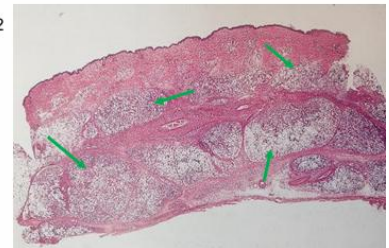
- **Paniculitis lobulillar (2):**

- Inflamación afectando a todo el lobulillo.

- Ejemplo: **Eritema indurado**.



1



2

- **Paniculitis secundaria a vasculitis de grandes vasos:**

- Inflamación alrededor de una gran arteria o vena en su trayecto por la grasa subcutánea.
- Ejemplos: PAN cutánea, Tromboflebitis migratoria superficial.

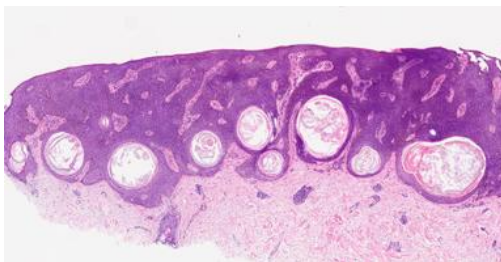
IV. PATOLOGÍA NEOPLÁSICA

Incluye neoplasias epiteliales, melánicas, mesenquimales y linfoides. Se originan en la epidermis, anejos cutáneos (folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas—ecrinas o apocrinas).

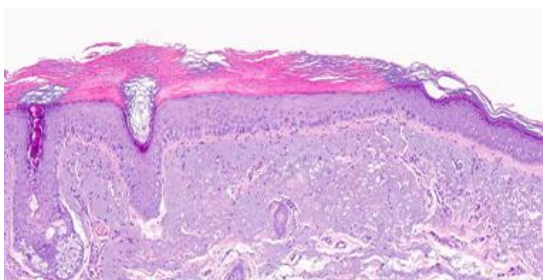
1. Neoplasias Epiteliales Epidérmicas

Categoría	Tumor	Características Clave
Benignas	Queratosis seborreica	Múltiples, en cualquier localización y a mediana edad. Signo de Lesser-Trélat : asociado a neoplasia interna (adenocarcinoma gastrointestinal y linfomas). Tratamiento conservador.
Premalignas	Queratosis actínica	Lesiones eritematosas descamativas < 1 cm, en piel fotoexpuesta de personas mayores. Pueden remitir o persistir. Riesgo de transformación a carcinoma escamoso: 8-20% .
Malignas	Carcinoma basocelular	Neoplasia cutánea más frecuente (70% de malignas). Zonas fotoexpuestas y pacientes de piel clara. Origen en capa basal de epidermis. Tipo más frecuente: nodular (sólido) . Tipos más agresivos: micronodular, infiltrativo y esclerosante. Tratamiento quirúrgico de elección; metástasis muy raras. Síndrome de Gorlin : Herencia AD, mutación PTCH1.
Malignas	Carcinoma escamoso	Segundo tumor maligno cutáneo más frecuente . Zonas fotoexpuestas y piel clara. Formas <i>in situ</i> : Enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queirat. La recurrencia se ve en lesiones poco diferenciadas, profundas y con invasión perineural. Metástasis ganglionares poco frecuentes.

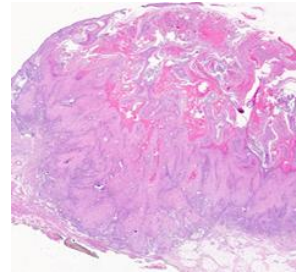
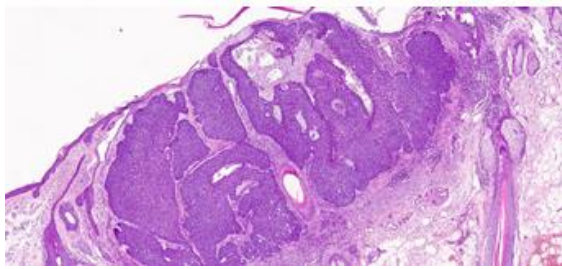
Benigna: queratosis seborreica



Premaligna: queratosis actínica



Malignas: carcinoma basocelular y escama



2. Neoplasias Epiteliales Anexiales

• Tumores del folículo piloso:

◦ Benignos: Triquilemoma (si es múltiple, es marcador de la **Enfermedad de Cowden**, con mutación del gen supresor tumoral PTEN), Tricoepitelioma, Pilomatrixoma.

◦ Malignos: Carcinoma triquilemal, carcinoma pilomatal, carcinoma tricoblástico.

• Tumores de glándula sebácea:

◦ Benignos: Adenoma sebáceo, Sebaceoma.

◦ Malignos: Carcinoma sebáceo.

◦ **Síndrome de Muir-Torre:** Herencia AD, mutación de genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2—90%, MSH6). Tumores sebáceos asociados a neoplasias viscerales (principalmente gastrointestinales).

• Tumores de glándulas sudoríparas:

◦ Benignos: **Siringoma, cilindroma, espirodenoma, poroma**, tumor mixto (ecrino o apocrino), mioepitelioma.

◦ Malignos: variantes malignas de los anteriores, carcinoma adenoide quístico, Enfermedad de Paget extramamaria, adenocarcinoma anexial.

3. Neoplasias Melánicas

• **Benignas:** Léntigos, Nevus melanocíticos comunes. Nevus melanocíticos con características especiales: Halo nevus, Nevus azul, Nevus de Reed, Nevus de Spitz.

• **Atípicas:** Nevus melanocítico displásico (nevus de Clark).

• **Malignas:** Melanoma.



4. Melanoma: Clasificación, Histología y Molecular [15–23]

Clasificación Histopatológica Clásica:

- **Melanoma de extensión superficial:** Más frecuente; tronco en hombres y extremidades inferiores (EEl) en mujeres.
- **Melanoma nodular:** Rápido crecimiento en profundidad, muy agresivo.
- **Melanoma lentiginoso acral:** Palmas, plantas y región ungueal. Frecuente en pacientes de raza negra y asiáticos.
- **Léntigo maligno:** Cara y zonas fotoexpuestas de ancianos. Escasa tendencia a la infiltración.
- **Melanoma desmoplásico/de células fusiformes:** Poco frecuente, zona cabeza y cuello. Aspecto sarcomatoide y patrón inmunohistoquímico diferente.

Criterios clínicos:



Clasificación OMS 5ª ed. (2023) – Basada en el daño solar (CSD):

1. **Melanomas sobre piel con daño solar** (Mutaciones con firma molecular UV):

- **Bajo daño solar (Low-CSD, Pathway I):** Incluye melanoma de extensión superficial. Afecta a individuos jóvenes; espalda, extremidades proximales. Marcada infiltración pagetoide, pigmentación intensa. Predominio de mutación **BRAF p.V600E**.
- **Alto daño solar crónico (High-CSD, Pathway II):** Incluye lentigo maligno melanoma. Personas > 55 años, cabeza, cuello, extremidades distales. Mutaciones: BRAF (no p.V600E), NF1, NRAS y C-KIT.
- **Melanoma desmoplásico (Pathway III):** Mutaciones NF1.

Melanomas arising in sun-exposed skin

- Pathway I: Low-CSD melanoma (including superficial spreading melanoma)
- Pathway II: High-CSD melanoma (including lentigo maligna melanoma)
- Pathway III: Desmoplastic melanoma

2. Melanomas en localizaciones sin daño solar (Ausencia de firma molecular UV):

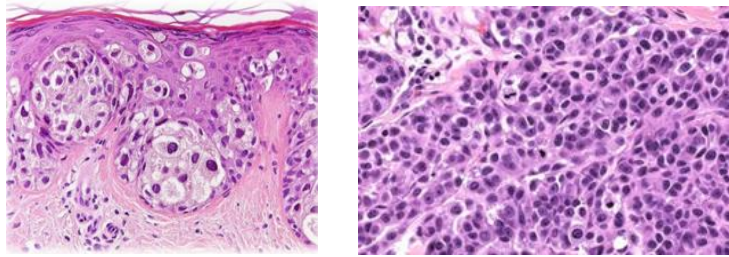
- **Melanoma de Spitz (Pathway IV):** Mutaciones HRAS y otros genes; progresión por inactivación de CDKN2A y mutaciones de TERT.
- **Melanoma acral (Pathway V):** Crecimiento intraepidérmico. Mutaciones en CCND1, KIT y TERT.
- **Melanoma de mucosas (Pathway VI):** Mutaciones en KIT y NRAS.
- **Melanoma originado en nevus congénito (Pathway VII):** Mutaciones NRAS (nevus gigantes) y BRAF (nevus medianos o pequeños).
- **Melanoma originado en nevus azul (Pathway VIII) y Melanoma uveal (Pathway IX):** Mutaciones GNAQ y transformación por pérdida bialélica de BAP1.
- **Melanoma en SNC (Pathway X):** Mutaciones GNAQ y transformación.

Melanomas arising at sun-shielded sites or without known etiological associations with UV radiation exposure

- Pathway IV: Spitz melanoma
- Pathway V: Acral melanoma
- Pathway VI: Mucosal melanoma
- Pathway VII: Melanoma arising in congenital naevus
- Pathway VIII: Melanoma arising in blue naevus
- Pathway IX: Uveal melanoma
- Pathway X: Melanoma arising in the CNS

Características Histológicas del Melanoma:

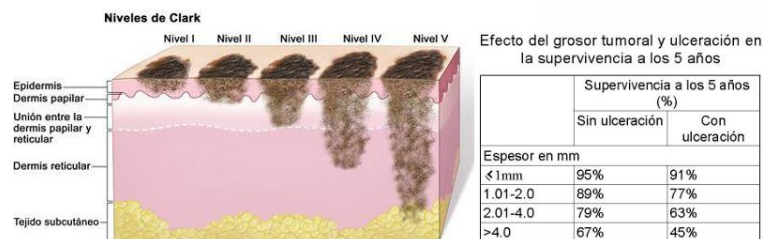
- **Arquitecturales:** Asimetría y pobre circunscripción, atrofia y ulceración epidérmica, diseminación pagetoide, ausencia de maduración en la zona más profunda, invasión linfovascular.
- **Citológicas:** Pleomorfismo, nucleolo prominente, **mitosis en dermis y formas atípicas**, incremento apoptosis.



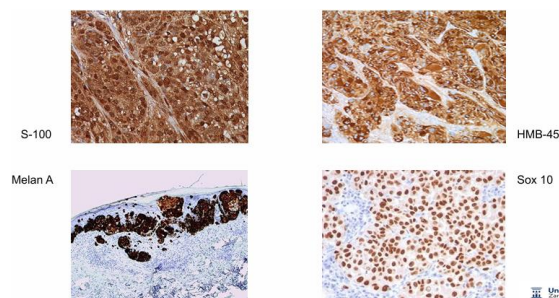
Parámetros Histológicos Importantes para el Pronóstico:

- Índice de Breslow.
- Ulceración.
- Índice mitótico.
- Invasión perineural e invasión linfovascular.
- Respuesta linfocitaria del organismo.
- Distancia a los márgenes de resección.

Niveles de Clark y espesor de Breslow



Estudios Inmunohistoquímicos (IHC): S-100, Melan A, Sox 10, HMB-45.



Alteraciones Moleculares más Frecuentes:

- **BRAF:** Mutado hasta en el 50% de melanomas, con el 95% siendo el cambio V600E. Es usado como **diana terapéutica** en estadios avanzados.
- **NRAS:** Mutado en el 25%, frecuente en melanomas nodulares.
- **KIT:** Mutado en 3-5%, frecuente en melanomas de mucosas y lentiginosos acrales.
- **BAP 1:** Gen de alto riesgo en melanomas familiares.

5. Neoplasias Mesenquimales

Se clasifican según el tejido de origen:

Tejido de Origen	Benignas	Malignas	Notas / Neoplasias especiales
Fibroconectivo	Dermatofibroma, Tumor fibroso solitario.	Sarcoma fibromixoide, Fibroxioma atípico, Fibrohistiocitoma maligno.	Dermatofibrosarcoma protuberans: Neoplasia localmente agresiva que infiltra dermis/subcutáneo. Expresa CD34 . Puede recaer, pero no metastatiza (aunque 10-15% progresa a fibrosarcoma). Alteración molecular característica: COL1A1-PDGFRβ .
Adiposo	Lipoma, Lipoma de células fusiformes, Lipoma pleomórfico.	Liposarcoma.	
Muscular Liso	Leiomioma, Angioleiomioma.	Leiomiomasarcoma.	
Muscular Esquelético	Rabdomioma.	Rabdomiosarcoma.	
Nervio Periférico	Neuroma, Schwannoma, Neurofibroma, Tumor de células granulares.	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico.	
Neuroendocrino	Paraganglioma cutáneo.	Carcinoma de células de Merkel.	Carcinoma de células de Merkel: Alta agresividad, frecuentes recurrencias locales, metástasis ganglionares regionales en 75%, y <i>exitus</i> en 1/3 de los casos.
Vasos Sanguíneos	Hemangiomas, Tumor glómico.	Angiosarcoma, Hemangioendotelioma epitelioides.	Comportamiento incierto: Sarcoma de Kaposi, Hemangiopericitoma.

6. Neoplasias Linfoides Primarias y Otros Infiltrados

• Linfomas T y NK:

◦ **Micosis fungoide:** Supone casi el 50% de linfomas cutáneos. Linfocitos atípicos con inmunofenotipo **CD3+**, **CD4+** y **CD8-**. Curso indolente, con progresiones lentas durante años.

◦ Síndrome de Sézary.

- Transtornos proliferativos cutáneos CD30+: Papulosis linfomatoide, Linfoma anaplásico cutáneo.
- Linfomas de células T/NK: muy agresivos.

- **Linfomas B:**

- Linfoma de la zona marginal.
- Linfoma folicular.
- Linfomas de alto grado: linfoma B difuso de célula grande, Linfoma B intravascular, granulomatosis linfomatoide.

- **Otros infiltrados cutáneos no linfoides:**

- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Mastocitosis.

CUESTIONARIO

Pregunta 1 ¿Cuál de las siguientes características histológicas es esencialmente distintiva de una **Dermatitis Liquenoide**?

a. Edema intraepidérmico intercelular (espongiosis). b. Elongación de crestas epidérmicas con hiperplasia epidérmica. c. Vasculitis con leucocitoclasia y necrosis fibrinoide. d. Cuerpos de Civatte (apoptosis) e infiltrado linfocitario en banda. e. Inflamación centrada en los septos del tejido celular subcutáneo.

Pregunta 2 ¿Qué combinación de hallazgos histológicos es característicamente asociada al patrón de **Dermatitis Psoriasiforme**?

a. Balonización y acantolisis. b. Degeneración vacuolar de la basal e incontinenia pigmentaria. c. Hiperplasia epidérmica, elongación de crestas y exudado suprapapilar con paraqueratosis. d. Presencia de granulomas angiocéntricos. e. Espongiosis neutrofílica.

Pregunta 3 En el glosario de términos de patología cutánea, el hallazgo de **Espongiosis** se define histológicamente como:

a. Proliferación de la capa basal de la epidermis (Hiperplasia epidérmica). b. Presencia de queratina con núcleos retenidos (Paraqueratosis). c. Edema intraepidérmico intercelular. d. Pérdida de cohesión entre los queratinocitos (Acantolisis). e. Engrosamiento del estrato córneo con núcleo ausente (Ortoqueratosis).

Pregunta 4 La **Vasculitis aguda** se distingue histológicamente por varias características. ¿Cuál de ellas representa la fragmentación nuclear de los neutrófilos, siendo clave en este patrón?

a. Engrosamiento endotelial. b. Necrosis fibrinoide. c. Infiltrado linfocitario. d. Extravasación de hematíes. e. Leucocitoclasia.

Pregunta 5 El **Eritema Nodoso** es un ejemplo prototípico de **Paniculitis**. ¿A qué tipo histológico de Paniculitis corresponde?

a. Paniculitis lobulillar (como el Eritema indurado). b. Paniculitis secundaria a vasculitis de grandes vasos (como PAN cutánea). c. Paniculitis septal, con inflamación centrada en los septos de tejido conectivo de la grasa subcutánea. d. Vasculitis con granulomatosis. e. Vasculitis crónica.

Pregunta 6 De acuerdo con las fuentes, ¿cuál es la **neoplasia cutánea más frecuente**, representando el 70% de todas las neoplasias malignas de la piel, y cuyo tipo histológico más común es el nodular (sólido)?

a. Carcinoma escamoso. b. Melanoma de extensión superficial. c. Queratosis actínica (premaligna). d. Carcinoma basocelular. e. Carcinoma de células de Merkel.

Pregunta 7 El **Síndrome de Muir-Torre** se caracteriza por la asociación de tumores sebáceos (a menudo múltiples) con neoplasias viscerales, principalmente gastrointestinales. ¿Con la mutación de qué genes reparadores del ADN (ADN *mismatch repair*) está asociado este síndrome?

a. PTCH1 (Síndrome de Gorlin). b. PTEN (Enfermedad de Cowden). c. GNAQ (Melanoma uveal y nevus azul). d. MLH1, MSH2, MSH6. e. CCND1 y TERT (Melanoma acral).

Pregunta 8 Según la clasificación histopatológica clásica del melanoma, ¿cuál de los siguientes tipos tiene un **rápido crecimiento en profundidad** y es catalogado como **muy agresivo**?

a. Léntigo maligno (escasa tendencia a la infiltración). b. Melanoma lentiginoso acral (típico de palmas/plantas). c. Melanoma de extensión superficial (el más frecuente). d. Melanoma nodular. e. Melanoma desmoplásico (patrón inmunohistoquímico diferente).

Pregunta 9 En el melanoma, ¿cuál es la alteración molecular más frecuente, mutada hasta en el 50% de los casos (siendo el 95% el cambio V600E), y que se utiliza como **diana terapéutica** en estadios avanzados?

a. NRAS. b. KIT. c. BAP 1. d. NF1. e. BRAF.

Pregunta 10 El **Dermatofibrosarcoma protuberans** es una neoplasia mesenquimal localmente agresiva que expresa **CD34**. ¿Cuál es la alteración molecular característica reportada para este tumor?

a. Mutación en el gen PTEN. b. Mutación en el gen BAP1. c. Alteración COL1A1-PDGF\beta. d. Mutación en el gen GNAQ. e. Mutación en el gen HRAS.