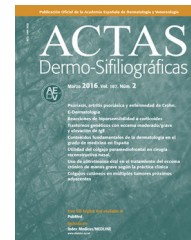




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# La biopsia cutánea en el contexto de la enfermedad sistémica



A. Fernandez-Flores<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, Grupo de Investigación CellCOM-SB, A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Reina, Ponferrada, León, España

Recibido el 18 de diciembre de 2018; aceptado el 12 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 4 de junio de 2019

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad autoinflamatoria;  
Lupus eritematoso;  
Granuloma de sílice;  
Nevus de Wiesner;  
BAPoma;  
Síndrome de Muir-Torre;  
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

### KEYWORDS

Autoinflammatory disease;  
Lupus erythematosus;  
Silica granuloma;  
Wiesner nevus;  
BAPoma;  
Muir-Torre syndrome;  
Kikuchi-Fujimoto disease

**Resumen** La piel es el órgano más extenso y más expuesto del cuerpo humano. Ello implica un magnífico terreno para el diagnóstico precoz de las enfermedades sistémicas que cursan con afectación sistémica y para las cuales la piel se vuelve un marcador diagnóstico. Las bases conceptuales y los criterios diagnósticos de muchas de estas entidades se han visto modificados o ampliados en los últimos años, con lo que la aproximación a la biopsia cutánea y la evaluación de los signos dermatopatológicos útiles en el diagnóstico precoz han variado también. En esta revisión intentamos hacer un enfoque de algunos de los procesos sistémicos con repercusión cutánea que más han variado conceptualmente en las últimas décadas.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Skin Biopsy in the Context of Systemic Disease

**Abstract** The skin is the largest and most exposed organ in the human body and the ideal place to look for signs that aid in the early diagnosis of systemic diseases with cutaneous effects. As the concepts that underpin our understanding of many of these diseases have evolved or expanded in recent years, there have also been changes in the criteria we use for early diagnosis, including our approaches to skin biopsy and dermatopathologic evaluation. This review focuses on some of the systemic processes with skin manifestations for which our basic understanding has changed most in recent decades.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: [dermatopathonline@gmail.com](mailto:dermatopathonline@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.012>

0001-7310/© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La piel es el órgano más extenso y más expuesto del cuerpo y, en consecuencia, el primero en el que se reflejan muchas afectaciones sistémicas.

Una revisión de todos los cuadros sistémicos que tienen un reflejo cutáneo sería imposible incluso en un capítulo de libro. En el presente artículo nos centraremos en algunos aspectos recientes o novedosos sobre algunas de las enfermedades multiorgánicas que tienen traducción dermatológica, así como en el abordaje de las que más se han perfilado en los últimos años, habiendo adquirido un nuevo enfoque conceptual para muchas de ellas.

## Enfoque histopatológico de las enfermedades autoinflamatorias

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) son trastornos crónicos heterogéneos resultado de un fenotipo anormal en la inmunidad innata<sup>1</sup>. Esto resulta en un defecto de los inflamasomas (oligómeros multiproteicos de las células mieloides) que provoca una respuesta inflamatoria excesiva, regulada por interleucina-1, ante un grupo de agentes activadores diversos.

Teóricamente se trata de trastornos no infecciosos, no alérgicos, no autoinmunes y no inmunodeficientes. Sin embargo, el enfoque actual es que la mayor parte de los trastornos autoinmunes y autoinflamatorios son en realidad entidades mixtas en un espectro continuo.

Originalmente se distinguían tres tipos principales de EAI: el síndrome de Sweet (dermatosis febril neutrofílica aséptica), el pioderma gangrenoso y la hidradenitis supurada. En las últimas décadas se han añadido varias entidades asociadas a enfermedades vasculares, mutaciones genéticas determinadas, vasculitis, mielodisplasias, trastornos hereditarios o tumores sólidos. Entre las que ahora se consideran EAI están el eritema elevatum diutinum, los síndromes de dermatosis/artritis asociados a enfermedad intestinal, los cuadros erisipeloides asociados a fiebre mediterránea familiar, las erupciones urticariales y los síndromes periódicos asociados a criopirina o al receptor del factor de necrosis tumoral.

Dos de las entidades que han ido «recolocándose» en el terreno de las EAI son la dermatitis granulomatosa intersticial y la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada, entendidas mejor en el momento actual como los polos de un espectro morfológico continuo<sup>2</sup>.

Recapitulando, las EAI se distribuyen en un amplio espectro. En los polos estarían, de un lado, las raras enfermedades *autoinflamatorias* puras monogénicas (DITRA, DIRA, síndrome de Blau, FMF, TRAPS, HIDS, PAPA...); del otro, las raras enfermedades *autoinmunes* monogénicas (ALPS, IPEX, APCED...), y en medio, todo el espectro de patologías que entremezclan componente autoinmune y autoinflamatorio con predominio de uno u otro. Estarían en este último grupo: a) las enfermedades autoinmunes poligénicas clásicas (artritis reumatoide, anemia perniciosa, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, miastenia gravis,

vasculitis con ANCA, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca...); b) las EAI poligénicas clásicas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gota, artritis reactiva sin relación con el complejo mayor de histocompatibilidad, vasculitis sin asociación con anticuerpos, uveítis idiopática...), y c) un grupo mixto con componentes autoinmune y autoinflamatorio por igual (artritis reactiva, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Behçet, uveítis asociada a HLA-B27...).

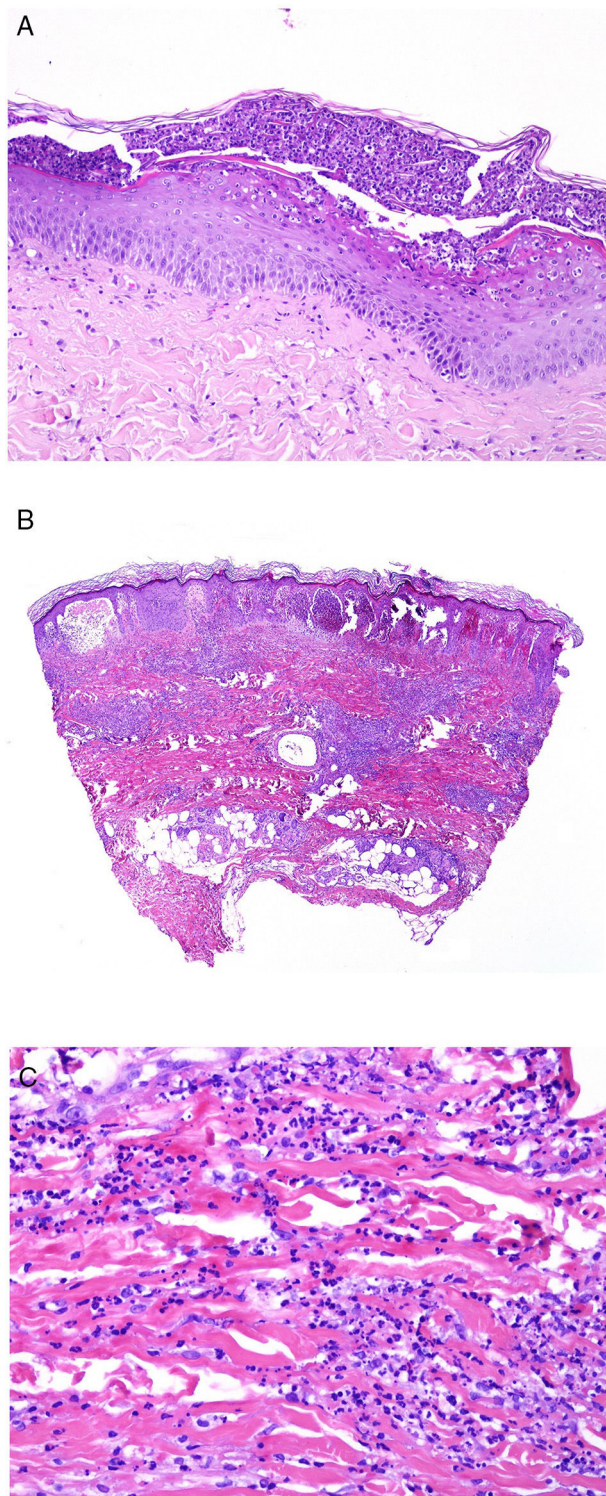
En el grupo de EAI monogénicas, varias entidades nuevas han sido introducidas en los últimos años, como el PAPA (artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné), el PAPASH<sup>3</sup> (artritis piogénica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurada), el PASH (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa<sup>4</sup> o el PsPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurada).

Las manifestaciones cutáneas en las EAI son frecuentes, y en muchas ocasiones una pieza fundamental del diagnóstico. Entre ellas, las erupciones urticariales o maculopapulares, las pústulas, las aftas, el pioderma gangrenoso, las lesiones granulomatosas y las de tipo erisipela. Aunque ninguna es patognomónica de un síndrome concreto, todas tienen en común el infiltrado neutrofílico.

La inmunidad innata está gobernada por neutrófilos, basófilos y eosinófilos, con lo que no es de extrañar que el «marcador histopatológico» principal de las EAI sea el polimorfonuclear neutrófilo, con o sin vasculitis. Aunque esto es muchas veces una obviedad en la preparación de rutina con hematoxilina-eosina, en ocasiones se requieren técnicas especiales, como mieloperoxidasa, para demostrarlo<sup>5</sup>. Ello es así porque el componente neutrofílico es frágil y puede aparecer aplastado, fragmentado y enmascarado por células más resistentes como los linfocitos, simulando un infiltrado crónico en lugar de agudo.

Algunos estudios apuntan a que los infiltrados neutrofílicos de las EAI son clonales o pseudo-clonales<sup>6</sup>, aunque dicha línea de investigación ha sido controvertida en años posteriores.

Los infiltrados neutrofílicos pueden encontrarse en distintos estratos de la piel dependiendo de la entidad. Así, son preferentemente epidérmicos en la psoriasis pustulosa, en la pustulosis exantemática generalizada (fig. 1A), en la queratodermia blenorragica, en la dermatosis pustular subcórnea (Sneddon-Wilkinson), en el pénfigo IgA, en la pustulosis amicrobiana de los pliegues, en la acropustulosis infantil o en la pustulosis neonatal transitoria. Por el contrario, el infiltrado neutrofílico es fundamentalmente dérmico en entidades como el síndrome de Sweet, el pioderma gangrenoso, la enfermedad de Behçet, el síndrome artritis-dermatosis asociado a enfermedad intestinal, la hidradenitis ecrina neutrofílica, la dermatitis neutrofílica reumatoidea, la urticaria neutrofílica, la enfermedad de Still, el eritema marginado o el síndrome de fiebre periódica hereditaria. Incluso en este último grupo, tanto la densidad como la profundidad del infiltrado dérmico son variables: más superficial en el Sweet —por ejemplo, figura 1B,c)—, con presentaciones más profundas en el Behçet o infiltrando toda la dermis y penetrando en la hipodermis en el pioderma gangrenoso.



**Figura 1** A) Infiltrado neutrofilico preferentemente epidérmico en la pustulosis exantemática generalizada (H&E  $\times 100$ ). B) Infiltrado difuso dérmico rico en polimorfonucleares neutrófilos maduros con intenso edema subdérmico y áreas de hemorragia en dermis papilar (H&E  $\times 20$ ). C) A este aumento, los polimorfonucleares neutrófilos, así como la cariorrexis, se ven con mayor detalle (H&E  $\times 200$ ).

## Manifestaciones cutáneas atípicas de la enfermedad de Still

La enfermedad de Still es un trastorno inflamatorio sistémico de etiología desconocida que se presenta clínicamente con picos de fiebre intermitente, artralgias, adenopatías generalizadas, dolor de garganta, esplenomegalia y alteración de la función hepática<sup>7</sup>. A veces el cuadro puede acompañarse de serositis, miopericarditis, enfermedad pulmonar intersticial y afectación neurológica<sup>7</sup>.

La principal manifestación cutánea en el síndrome de Still es un rash evanescente constituido por una erupción maculopapulosa asalmonada<sup>8</sup>. Sin embargo, se han descrito<sup>9</sup> formas atípicas, acompañadas o no del característico rash. Los síntomas sistémicos pueden ser concomitantes al rash, precedentes en semanas o incluso años, o posteriores hasta en años.

Dentro de las manifestaciones atípicas, lo más frecuente son las pápulas o placas persistentes<sup>10-12</sup> (en ocasiones con distribución lineal o reticulada)<sup>13</sup>, las reacciones de tipo urticarial<sup>14,15</sup> o prurigo pigmentosa-like<sup>16</sup>, el eritema persistente generalizado no pruriginoso o una erupción vesiculopustulosa<sup>9</sup>.

El cuadro histopatológico del rash evanescente clásico de la enfermedad de Still es inespecífico, con un infiltrado superficial que incluye neutrófilos, por encima del cual la epidermis aparece conservada (fig. 2A,B).

Por el contrario, en las lesiones persistentes se observan queratinocitos necróticos aislados o bien en grupos en las partes altas de la epidermis, junto con un infiltrado perivascular superficial (a veces también intersticial) linfocitario, que puede acompañarse de neutrófilos y eosinófilos<sup>10</sup> (fig. 2C,D). Esta histopatología es la que se evidencia también cuando las placas persistentes presentan un patrón clínico reticulado<sup>13</sup>.

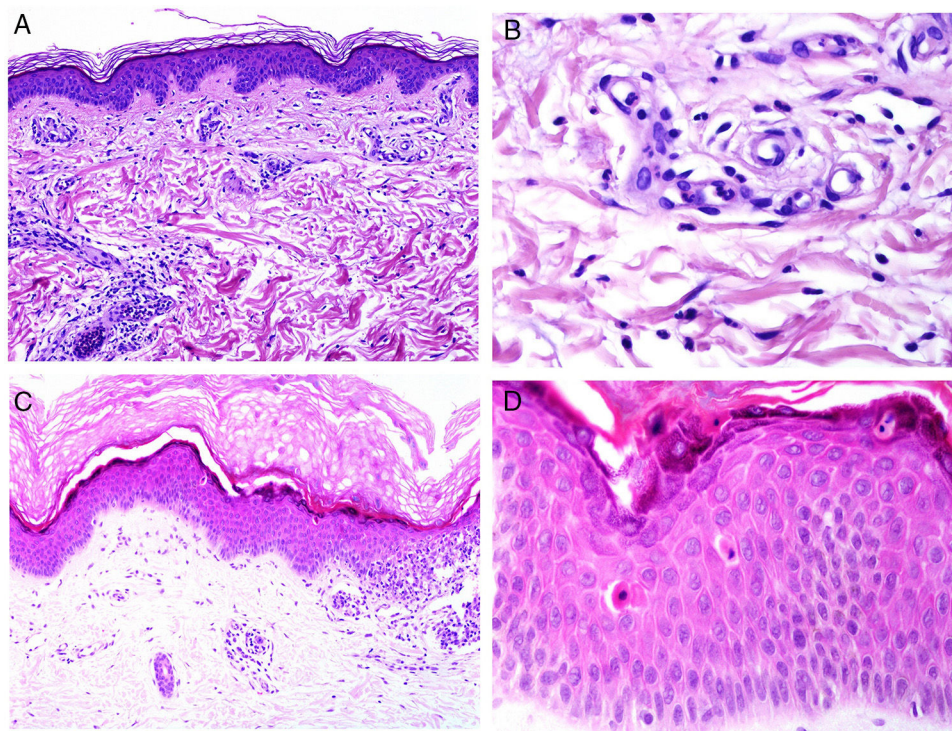
Los queratinocitos necróticos han sido presentados en la literatura como fuente de error diagnóstico con un eritema multiforme<sup>17</sup>. Sin embargo, el eritema multiforme es una dermatitis de interfase en la que se espera al menos algo de vacuolización de la basal y en donde los queratinocitos necróticos se ven preferentemente en el estrato basal, independientemente de que algunos estén localizados en estratos superiores. Por el contrario, su localización es en estratos superiores de la epidermis en el Still. A pesar de eso, se ha de recordar que algunos raros casos de enfermedad de Still pueden mostrar un cuadro histopatológico de degeneración vacuolar de la capa basal con pústulas subcórneas e intracórneas<sup>18</sup>.

Algunos casos con presentación clínica de pápulas y placas parduscas persistentes han mostrado en la biopsia depósito de mucina en la dermis reticular<sup>19</sup>, un hallazgo también publicado en casos de rash maculopapular lineal<sup>20</sup>.

Los cuadros clínicamente urticariformes presentan las características histopatológicas típicas de la urticaria, con edema dérmico e infiltrado perivascular (a veces también intersticial) rico en neutrófilos, sin vasculitis<sup>14</sup>.

Otro patrón histopatológico visto en los casos atípicos (principalmente en los que cursan con eritema pruriginoso persistente diseminado) es un edema de la dermis media y





**Figura 2** A) Biopsia de un rash evanescente de una enfermedad de Still mostrando un infiltrado inflamatorio perivascular superficial linfohistiocitario (H&E  $\times 100$ ) con algunos neutrófilos (B: H&E  $\times 400$ ). C) En las biopsias de enfermedad de Still crónica sigue siendo evidente un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con algunos neutrófilos (H&E  $\times 100$ ), pero se observan además queratinocitos necróticos en las partes altas de la epidermis (D: H&E  $\times 400$ ).

alta con un infiltrado perivascular de predominio mononuclear en el que se observan algunos neutrófilos.

La descripción clínica en la literatura de prurigo pigmentosa-like se corresponde en la biopsia con áreas de paraqueratosis y espongiosis eosinofílica en una epidermis acantótica, células disqueratóticas aisladas en la epidermis y un infiltrado dérmico perivascular superficial constituido por neutrófilos, eosinófilos y linfocitos<sup>16</sup>.

Algunos casos atípicos pueden presentar espongiosis con edema dérmico acompañando al infiltrado perivascular dérmico. Estos cuadros suelen presentarse clínicamente como erupciones vesiculopustulosas.

Por último, en la literatura se han presentado algunos casos con afectación oral, con máculas marronáceas en la mucosa oral interna de los labios y en la lengua<sup>21</sup>. En ellos, la biopsia muestra un edema coriónico con un infiltrado perivascular rico en neutrófilos.

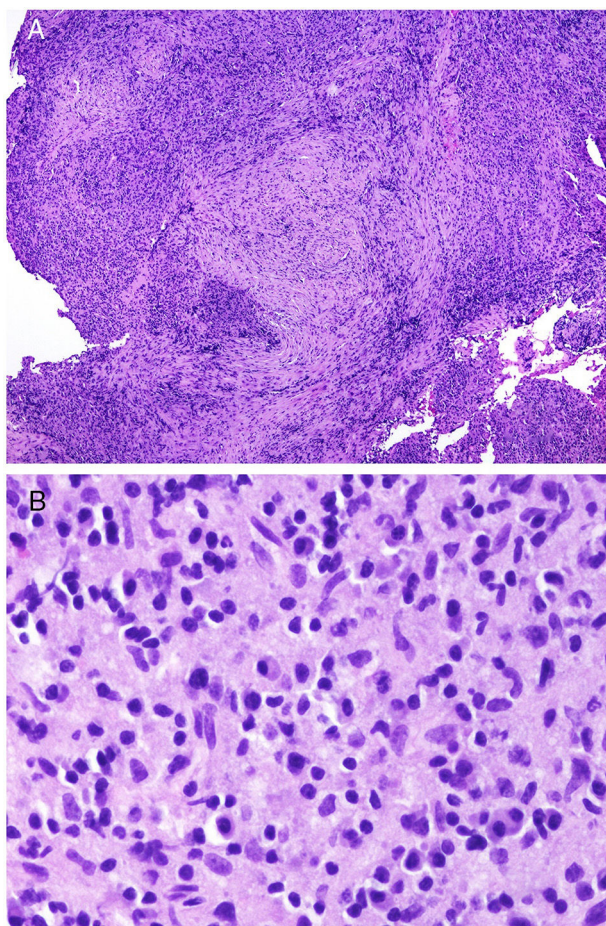
### Concepto de enfermedad relacionada con la IgG4

La enfermedad relacionada con la IgG4 (ERIgG4) es una entidad de relativamente reciente descripción que cursa con manifestaciones cutáneas y sistémicas<sup>22</sup>. De hecho, puede afectar a prácticamente cualquier órgano, siendo los más frecuentes el páncreas, las glándulas salivales y las lacrimales.

El marcador histopatológico de la ERIgG4 es un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4+ junto con una fibrosis de patrón estoriforme<sup>23</sup> (fig. 3A,B). En concreto, la relación IgG4/IgG debe ser superior al 40% y deben contabilizarse más de 10 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento<sup>24</sup>. La fibrosis, por el contrario, no suele aparecer hasta que la enfermedad está avanzada y, por lo tanto, su ausencia no excluye el diagnóstico. La otra característica histopatológica frecuente en el cuadro es la flebitis obliterante.

Sin embargo, este marcador histopatológico (la riqueza de células plasmáticas IgG4+) es controvertido por sí solo fuera de un contexto clínico. Ello es así porque hay diversas entidades que pueden presentarse con riqueza de células IgG4+. Se ha sugerido que algunas de las entidades cutáneas ricas en células plasmáticas podrían ser en realidad formas de enfermedad relacionada con la IgG4; tal es el caso de la enfermedad de Rosai-Dorfman o de la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia<sup>23</sup>. Pero no todos los infiltrados ricos en IgG4 serían enfermedades IgG4-relacionadas: abundantes células plasmáticas IgG4 pueden verse en la inflamación crónica de la mucosa oral o en la artritis reumatoide<sup>25</sup>.

Hay evidencias de que las moléculas de IgG4 no son inflamatorias. Por lo tanto, más bien parecen la respuesta secundaria a un proceso primario (que podría ser la fibrosis) muy probablemente en individuos con predisposición genética<sup>26-29</sup>. Sin embargo, también podrían ser un fenómeno secundario a algunas enfermedades inflamatorias inmunes o a que los procesos inflamatorios crónicos pueden cursar con infiltrados ricos en células plasmáticas IgG4+, sin



**Figura 3** A) A bajo aumento, la enfermedad IgG4-relacionada debe sospecharse por la coexistencia de un infiltrado rico en células plasmáticas con áreas de fibrosis concéntrica (H&E  $\times 40$ ). B) Infiltrado rico en células plasmáticas en un caso de enfermedad IgG4-relacionada (H&E  $\times 400$ ).

por ello necesariamente cumplir criterios de enfermedad IgG4-relacionada<sup>30</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se presenta con engrosamientos, masas o tumores, localizados o difusos, en múltiples órganos<sup>31</sup>. En la piel la presentación es variada en forma de máculas, pápulas, placas, nódulos, púrpura, ampollas o rash, siendo la localización más frecuente la cabeza y el cuello<sup>32</sup>. Los dermatólogos han de estar alerta sobre este diagnóstico cuando estas manifestaciones asocien pancreatitis idiopática, fibrosis retroperitoneal, aortitis o ERlgG4 sistémica ya diagnosticada<sup>32</sup>.

Uno de los diagnósticos diferenciales más complicados es la plasmocitosis sistémica, una entidad más frecuente en Japón, que afecta varios órganos incluida la piel, en forma de erupción de pápulas rojizo-marrónáceas de distribución preferentemente en tronco<sup>33</sup>. En la biopsia, la plasmocitosis sistémica se caracteriza por un infiltrado superficial y profundo, perivascular y perianexial de células plasmáticas maduras de expresión polipéptica de inmunoglobulinas. Dado que a veces la subpoblación IgG4 es prominente en este infiltrado, se ha sugerido si al menos algunos de estos casos podrían ser formas de enfermedad IgG4-relacionada<sup>34-36</sup>.

Por último, decir que la enfermedad IgG4-relacionada es una entidad de descripción reciente y por lo tanto no completamente comprendida en sus causas y en su patogenia y que muy probablemente comprende un grupo heterogéneo de condiciones que deberán ser caracterizadas en un futuro próximo<sup>37</sup>.

## Nuevos avances en biopsia de lupus

Desde el punto de vista clínico, el lupus eritematoso con afectación cutánea puede dividirse en dos grandes grupos: afectación exclusivamente cutánea (en la que se distinguen fundamentalmente el lupus eritematoso discoide y la forma subaguda) y el lupus sistémico (por ejemplo, el agudo), que afecta también a órganos internos.

Se ha discutido durante mucho tiempo si existen signos histopatológicos sugestivos de lupus eritematoso sistémico. También si existen formas de lupus exclusivamente limitadas a la piel, sin repercusión sistémica. La evolución a formas sistémicas de pacientes con lupus eritematoso discoide crónico indica que no existe una línea nítida entre ambos grupos, cuya distinción, sin embargo, se mantiene debido al bajo riesgo de progresión sistémica de muchas de las formas cutáneas de lupus.

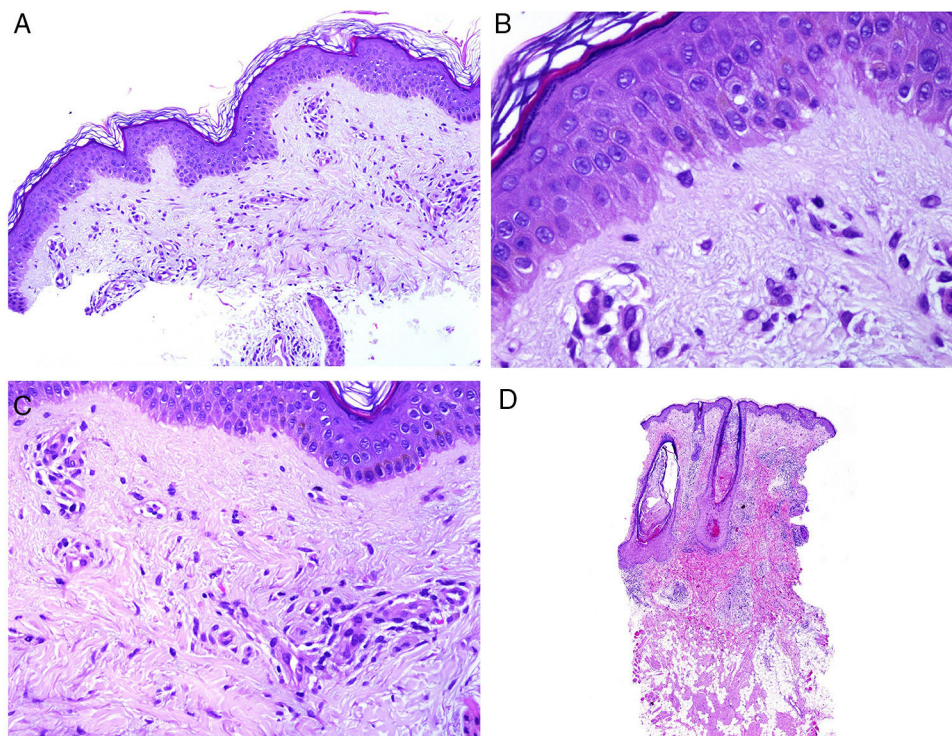
Una de las formas de lupus que se admitía como primaria cutánea sin repercusión sistémica es el lupus túbido, siendo considerado como una entidad separada<sup>38</sup>. Sin embargo, recientemente se ha presentado un caso de lupus eritematoso túbido convertido desde lupus discoide que apoya la intercambiabilidad de las distintas variantes de lupus entre sí<sup>39</sup>. Por el contrario, otros autores defendieron que el lupus debía ser enfocado como una enfermedad sistémica con variable repercusión en distintos órganos, uno de los cuales es la piel<sup>40</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico, existen cambios interpretados como signos de cronicidad o de agudeza. Así, mientras el lupus sistémico suele mostrar poca o ninguna atrofia epidérmica (fig. 4A), muy poca degeneración vacuolar de la basal (fig. 4B), ausencia de engrosamiento de la membrana basal, mínimos tapones córneos, mínimo edema dérmico y mínimo infiltrado perianexial (fig. 4C), todos esos caracteres son prominentes en el lupus eritematoso discoide<sup>41</sup> (fig. 4D).

Además, el conocimiento de los últimos años nos ha conducido a un escenario patogénico de lesión cutánea muy diferente en las formas sistémicas y localizadas. Estos dos escenarios serían, no obstante, dinámicos y podrían modificarse durante la vida del paciente según factores externos e internos.

Así, la migración de linfocitos T citotóxicos y de células *natural killer* desde la circulación a la piel es una característica de las formas exclusivamente cutáneas pero no de las sistémicas<sup>41</sup>. Así mismo, las células dendríticas plasmacitoides, que tan útiles han resultado como marcador diagnóstico de lupus, son comúnmente abundantes en las formas cutáneas de lupus pero no tanto en las biopsias de piel en el contexto de un lupus sistémico, en donde estas células se mantendrían preferentemente confinadas a la circulación. Lo contrario sucede con los linfocitos T reguladores, que aparecen muy disminuidos en las biopsias de piel de lupus





**Figura 4** Afectación cutánea en un caso de lupus con manifestaciones sistémicas. Ausencia de atrofia epidérmica (A: H&E  $\times 100$ ). Existe muy poca degeneración vacuolar de la basal sin evidencia de engrosamiento de la membrana basal (B: H&E  $\times 400$ ). El infiltrado inflamatorio dérmico es discreto y puede contener neutrófilos (C: H&E  $\times 200$ ). D) En contraste, el lupus eritematoso discoide muestra dilataciones infundibulares, tapones córneos prominentes e infiltrado perianexial marcado (H&E  $\times 20$ ).

sistémico, pero no tan disminuidos en las de lupus con afectación exclusivamente cutánea<sup>41</sup>.

Las células dendríticas plasmacitoides producen un ambiente de exceso de interferón alfa y beta, que no son fáciles de medir en piel en la práctica diaria. Sin embargo, *myxovirus resistance protein 1* (MxA) parece un buen marcador alternativo indicativo de los niveles de interferón en piel y sangre periférica<sup>42</sup>.

Algunos de los signos histopatológicos de las biopsias de lupus eritematoso pueden resultar de utilidad pronóstica, no solo diagnóstica. Por ejemplo, existe una estrecha correlación entre el número de queratinocitos apoptóticos y la actividad del lupus eritematoso<sup>41</sup> (fig. 5A). Hay mayor actividad apoptótica en el lupus subagudo y en el sistémico, dos de las formas que se asocian a mayor actividad sistémica<sup>43</sup>. Además, la acumulación de apoptosis parece ser crucial como detonante de la lesión cutánea<sup>41</sup>, contribuyendo a la inflamación y a la inmunidad al liberar moléculas proinflamatorias como interferón alfa, interleucina-1 y HMGB1<sup>44</sup>.

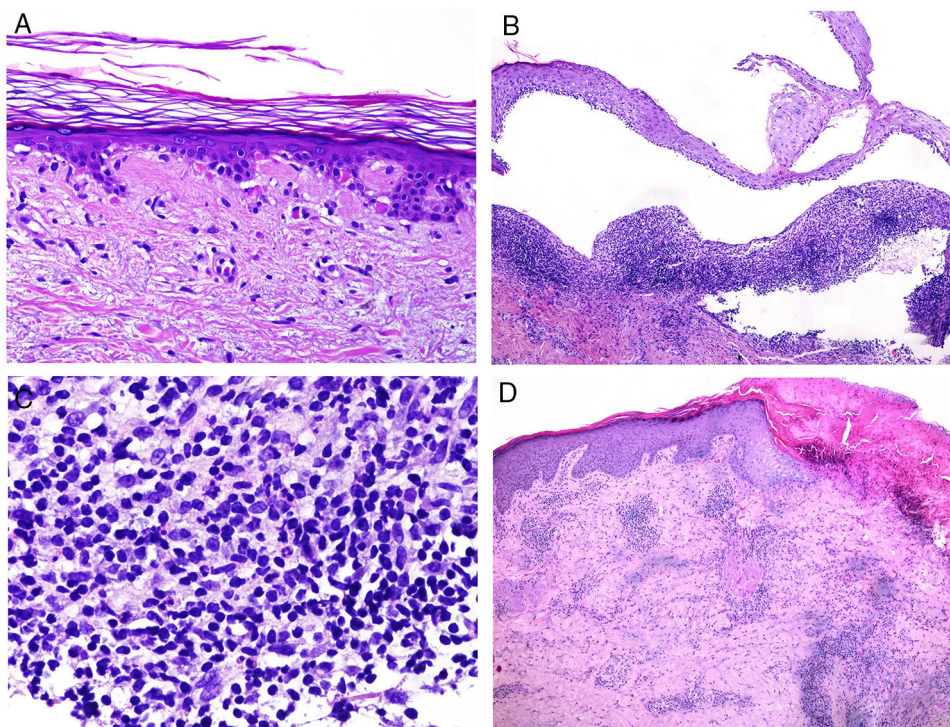
Una de las variantes infrecuentes de lupus es la ampollosa, de la que recientemente se ha estudiado una serie grande de pacientes, demostrando que debe ser considerada como afectación sistémica, asociada a nefritis lúpica en la mitad de los casos<sup>45</sup>. Desde el punto de vista histopatológico, además del despegamiento subepidérmico (fig. 5B) es especialmente interesante el infiltrado rico en polimorfonucleares neutrófilos<sup>45</sup> (fig. 5C). No es sorprendente, por lo tanto, la buena respuesta obtenida con dapsona en el 90% de los casos<sup>45</sup>.

Por el contrario, hay entidades controvertidamente clasificadas como formas de lupus eritematoso. Una de ellas es el síndrome antifosfolípido, frecuentemente sobrediagnosticado como lupus eritematoso y, en consecuencia, tratado inadecuadamente. Para evitar esto, algunos autores han sugerido incluir en futuras clasificaciones el requerimiento de al menos un criterio de lupus eritematoso sistémico antes de realizar el diagnóstico de lupus en pacientes con síndrome antifosfolípido<sup>46</sup>.

Al igual que otras enfermedades de componente predominantemente autoinmune, el lupus eritematoso ha sido ocasionalmente asociado a entidades de supuesta etiopatogenia autoinflamatoria, tales como la hidradenitis supurada<sup>47</sup>.

Recientemente se ha sugerido la posibilidad de usar microscopia confocal fluorescente ex vivo en intraoperatoria para el diagnóstico rápido de enfermedades inflamatorias, incluido el lupus, con el fin de no diferir el tratamiento<sup>48</sup>.

Las manifestaciones cutáneas de lupus van acompañadas de un incremento de la carcinogénesis cutánea por diferentes motivos, incluyendo la presencia de cicatrización crónica, la inflamación persistente, la sensibilidad a las radiaciones ultravioletas o el uso de inmunosupresores para el manejo terapéutico<sup>49</sup>. Sin embargo, tanto observaciones clínicas de co-localización de múltiples cánceres cutáneos independientes en áreas de inflamación activa en pacientes con lupus eritematoso discoide seguidos durante años, así como experimentación en modelos murinos, conducen a la conclusión de que la carcinogénesis está estrechamente



**Figura 5** A) Numerosas figuras apoptóticas en la basal epidérmica (H&E  $\times 200$ ). Se ha correlacionado el número de queratinocitos apoptóticos con la actividad lúpica. B) Despegamiento subepidérmico en un caso de lupus ampolloso (H&E  $\times 40$ ). C) Presencia de numerosos polimorfonucleares en el infiltrado crónico de un lupus ampolloso (H&E  $\times 400$ ). D) Infiltrado perivascular en una lesión ulcerada correspondiente a una afectación cutánea por enfermedad de Kikuchi (H&E  $\times 40$ ).

relacionada con la inflamación y de que la supresión o limitación de esta conlleva una disminución considerable del riesgo de desarrollo de tumores<sup>49</sup>.

### Lupus y enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) (linfadenitis necrosante histiocítica) es un trastorno idiopático. La hipótesis etiopatogénica más aceptada es la viral/autoinmune<sup>50</sup>, y está basada en hallazgos clínicos (curso autolimitado), de laboratorio (linfocitos atípicos en sangre periférica, elevación de citocinas, interferón alfa e interleucina-6)<sup>51</sup> e histopatológicos (infiltrado preferentemente de linfocitos T-CD8 con apoptosis y un fondo necrótico)<sup>52-54</sup>. Se trataría o bien de una enfermedad autoinmune o bien de una respuesta inmune exagerada a una infección vírica. Aunque el proceso suele ser autorresolutivo, pueden recidivar incluso muchos años después del primer episodio<sup>55</sup>.

La EKF guarda una controvertida relación con el lupus eritematoso sistémico y en ocasiones ambas entidades han coexistido en el mismo paciente. En dichos casos la EKF puede ser previa, simultánea o posterior al lupus<sup>56</sup>. En otras ocasiones, un paciente diagnosticado de EKF cumple criterios de lupus en alguno de sus episodios<sup>57,58</sup>.

Adicionalmente, los cambios evidenciados en las adenopatías de pacientes con lupus sistémico y de pacientes con EKF son superponibles, y en muchas ocasiones no pueden ser distinguidos<sup>58</sup>. Uno de los hallazgos morfológicos que se ha defendido como más discriminatorio entre el lupus y la EKF es la presencia de cuerpos hematoxilínicos que

remedian agregados de ADN y anticuerpos anti-ADN<sup>59</sup>. Los cuerpos hematoxilínicos han sido principalmente descritos en el ganglio linfático pero también pueden verse en biopsias de otros órganos, como la médula ósea o el músculo esquelético<sup>60,61</sup>. Sin embargo, no son una característica común de las biopsias cutáneas de lupus eritematoso.

Por el contrario, la biopsia cutánea en casos de EKF muestra un infiltrado linfocitario perivascular e intersticial (fig. 5D) con presencia de células histiocitoides CD163+, CD68+ que expresan mieloperoxidasa<sup>62</sup> y cuya naturaleza está en la actualidad bajo investigación. Son característicos los focos de necrosis sin neutrófilos maduros, así como la lesión dermoepidérmica de interfase<sup>59,63</sup>. Esta última es un signo en común con el lupus, como lo son también el depósito de mucina o la paniculitis<sup>59</sup>.

Por todos estos solapamientos, se ha considerado la posibilidad de que la EKF sea en realidad una forma frustrada de lupus eritematoso<sup>64</sup>, con un curso autolimitado y autorresolutivo en un período de varias semanas o varios meses en la mayor parte de los casos<sup>55,65</sup>. Quedarían, pues, una minoría de casos de mala evolución a formas severas sistémicas de EKF, algunas de ellas ocasionalmente fatales, con respuesta solo a tratamiento precoz e intenso de terapia inmunosupresora, así como los casos de «solapamiento con» o «evolución a» lupus eritematoso sistémico.

### Biopsia cutánea en enfermedades digestivas

Probablemente la enfermedad digestiva de repercusión cutánea más conocida sea la intolerancia al gluten, con



la dermatitis herpetiforme como reflejo asociado. La presencia de IgA granular en la dermis papilar es debida a inmunocomplejos entre IgA con avidez por la piel y la enzima transglutaminasa<sup>66</sup>.

En 2006, Humbert et al.<sup>67</sup> propusieron su clasificación de enfermedades cutáneas asociadas a la intolerancia al gluten en cuatro grandes grupos según su mecanismo patogénico. Entre las de mecanismo alérgico están la dermatitis atópica<sup>68</sup> y la urticaria<sup>69</sup> (aguda o crónica). Entre las autoinmunes, la psoriasis<sup>70-73</sup>. Otras entidades asociadas son la rosácea y la estomatitis aftosa<sup>74,75</sup>. Aunque la lista de asociaciones es bastante más larga, muchas entidades han sido asociadas solo de modo esporádico o fortuito.

Otro gran grupo de condiciones digestivas con repercusión cutánea son las enfermedades inflamatorias del intestino grueso, con manifestaciones cutáneas de tipo granulomatoso o reactivo, pero también en ocasiones asociadas a deficiencias nutricionales o a iatrogenia<sup>76</sup>. Excluyendo las dos últimas (nutricional e iatrogénica), se observa afectación cutánea en el 14,9% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa)<sup>76</sup>.

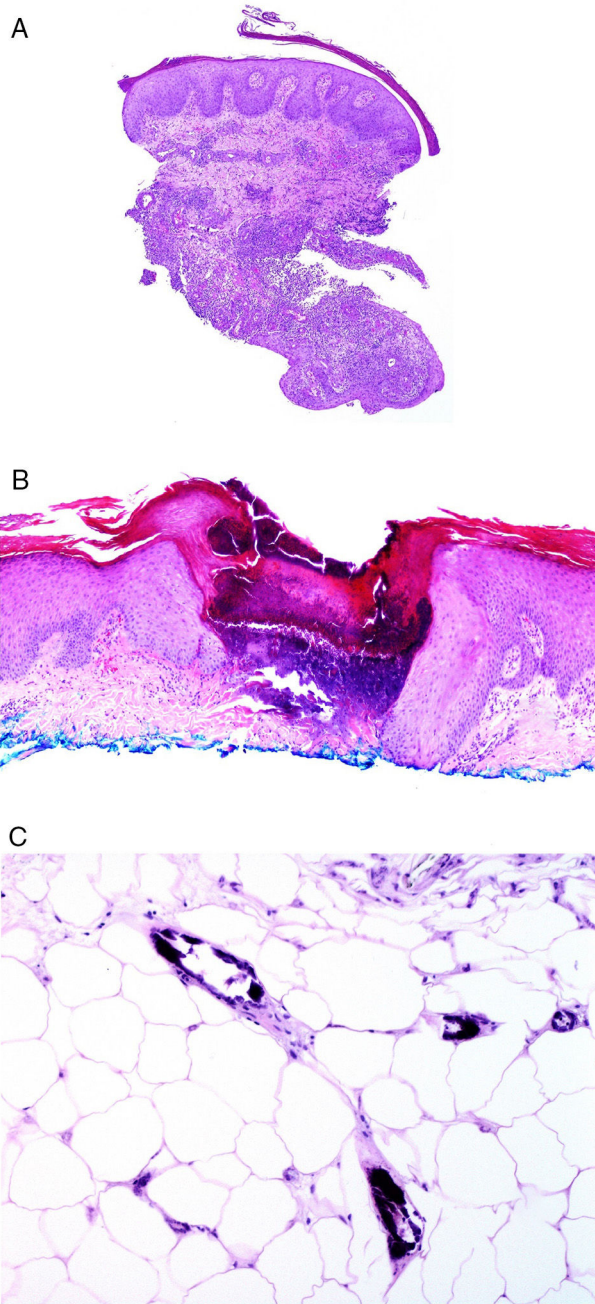
Se considera como *específica* la afectación de las áreas de la piel más inmediatas al tracto gastrointestinal por granulomas no caseificantes de la enfermedad de Crohn, a veces acompañándose de fistulas o abscesos<sup>77</sup> (fig. 6A). Estas mismas manifestaciones granulomatosas pueden verse, no obstante, alejadas de los orificios anal y bucal, dando lugar al llamado Crohn metastásico. Este último puede aparecer incluso en pacientes con las manifestaciones digestivas bien controladas con tratamiento<sup>78</sup>.

Por el contrario, se consideran *reactivas* las afectaciones que no muestran las características granulomatosas típicas del Crohn pero que son probablemente la manifestación cutánea del trastorno autoinflamatorio subyacente. Muchas presentan, por lo tanto, un importante infiltrado inflamatorio dérmico de polimorfonucleares neutrófilos, como el pioderma gangrenoso, el síndrome de Sweet, el síndrome de dermatosis-artritis asociado al intestino, la piodermatitis-pioestomatitis vegetans, el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis) y el síndrome PAPA (artritis piogénica, pioderma gangrenoso, acné)<sup>77</sup>. Se incluye también como *reactiva* el eritema nodoso, de histopatología característica con su paniculitis preferentemente septal.

Las formas *secundarias a déficits nutricionales* se consideran sobre todo debidas a carencias de vitaminas A, B12 y C<sup>79</sup>. Por último, los *fármacos* usados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal son responsables de manifestaciones cutáneas diversas.

Las enfermedades autoinmunes hepáticas, tales como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria o la hepatitis autoinmune, muestran asociación con diversas manifestaciones cutáneas: la relación con el vitíligo está demostrada<sup>80</sup>, y otras asociaciones probables son la alopecia areata, la psoriasis, el pioderma gangrenoso o la amiloidosis<sup>81</sup>. Contrariamente a como se pensó, la colangitis biliar primaria no está relacionada con el liquen plano pero sí con la pustulosis amicrobiana de los pliegues<sup>80</sup>.

Recientemente se ha descrito que el virus E de la hepatitis muestra un tropismo endotelial capaz de conducir a los



**Figura 6** A) Trayecto fistuloso en la biopsia de una lesión de Crohn «metastásico» en pierna (H&E  $\times 20$ ). B) Colagenosis perforante con eliminación de fibras eosinofílicas de colágeno por un cráter de material necrótico (H&E  $\times 20$ ). C) Calcifilaxis mostrando las paredes calcificadas de vasos subcutáneos de calibre pequeño (H&E  $\times 200$ ).

linfocitos T a la clonalidad y desencadenar distintos tipos de linfoma<sup>82</sup>.

Por último, recordar que los tratamientos antivirales en la hepatitis son capaces de desencadenar enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso<sup>83</sup> o la crioglobulinemia<sup>84</sup>.



## Biopsia cutánea en enfermedades renales

Las manifestaciones cutáneas asociadas a enfermedad renal pueden ser clasificadas en tres categorías: la enfermedad renal terminal, las manifestaciones de la uremia y las asociadas al trasplante. Entre el 50-100% de los pacientes con enfermedad renal terminal presentan algún tipo de manifestación cutánea.

Algunas de las manifestaciones dermatológicas están directamente relacionadas con la enfermedad primaria de base (tabla 1), cual es el caso de la diabetes, el lupus eritematoso, la púrpura de Henoch-Schönlein, la granulomatosis con poliangeítis, la poliarteritis nodosa, la endocarditis bacteriana, la amiloidosis<sup>85</sup>, las hepatitis víricas o la esclerosis sistémica, entre otras.

Entre los efectos asociados a la uremia están la xerosis, el prurito, la púrpura, la pigmentación cutánea, la calcifilaxis, las enfermedades perforantes, la porfiria y la pseudoporfiria, las esclerosis relacionadas con la acumulación de gadolinio y la alopecia. También pueden observarse distintas alteraciones ungueales, como las uñas mitad-mitad (uñas de Lindsay), las líneas de Muehrcke, la ausencia de lúnula, la palidez ungueal o los trastornos en la coloración de la lámina<sup>86</sup>.

Por último, las principales afecciones cutáneas relacionadas con el trasplante renal, además del rechazo, son los trastornos asociados con la medicación (cambios cushingoides, hiperplasia gingival, cambios en la unidad pilosebácea...) y los relacionados directamente con la inmunosupresión (infecciones de distintas etiologías, tumores cutáneos, poroqueratosis...).

Uno de los trastornos renales con una traducción cutánea asociada es el síndrome de Reed, con tendencia a padecer carcinoma renal papilar. Los pacientes con el síndrome asocian leiomiomas cutáneos en los que se puede demostrar la inmunotinción para la fumarato hidratasa<sup>87</sup>.

La insuficiencia renal crónica guarda una estrecha asociación con las enfermedades cutáneas perforantes, caracterizadas por la eliminación transepidérmica de distintos componentes dérmicos (fibras elásticas, de colágeno...). Tradicionalmente se han clasificado en cuatro grandes grupos: elastosis perforans serpiginosa, colagenosis perforante reactiva, foliculitis perforante y enfermedad de Kyrle, siendo las cuatro englobadas por varios autores bajo el epígrafe global de «dermatosis perforante adquirida».

La patogenia de estas dermatosis perforantes es desconocida aunque probablemente el rascado tiene mucho que ver en un número significativo de pacientes, como comprueba el hecho de que tras tratamiento para mitigar el prurito las lesiones suelen disminuir mucho en número.

Desde el punto de vista de la histopatología, las dermatosis perforantes se presentan como invaginaciones verticales de la epidermis en forma de un canal corto con epidermis acantótica a ambos lados. La epidermis de la base del canal puede aparecer preservada o en ocasiones erosionada. En el canal hay material degenerado basofílico con neutrófilos y fibras de tejido conectivo (colágeno en las colagenosis, elásticas en las elastosis, ninguna en la enfermedad de Kyrle... e incluso fibras elásticas y colágenas coexistiendo) (fig. 6B). En el caso de la elastosis

**Tabla 1** Enfermedades sistémicas con afectación renal y cutánea

Trastorno sistémico	Afectaciones cutáneas
Diabetes mellitus	Infecciones cutáneas Necrobiosis lipóidica Dermopatía diabética Bullosis diabetorum Síndrome de engrosamiento cutáneo Acanthosis nigricans Xantomas eruptivos Enfermedad de Kyrle Manifestaciones de la vasculopatía diabética Manifestaciones de la neuropatía diabética
Lupus eritematoso	Forma crónica Forma subaguda Forma aguda Formas ampollosas Forma túmida Úlceras mucosas Púrpura Urticaria Atrofia blanca Degos Livedo reticularis Tromboflebitis Raynaud Cutis laxa Anetodermia Mucinosi papular Pustulosis amicrobiana de las flexuras Perniosis Dermatosis neutrofilica
Henoch-Schönlein	Púrpura Exantema maculopapuloso o urticariforme Formas ampollosas
Granulomatosis con poliangeítis	Nódulos subcutáneos Úlceras Isquemia digital Vasculitis Paniculitis
Poliarteritis nodosa	Livedo reticularis Nódulos subcutáneos dolorosos Úlceras Púrpura Necrosis cutánea Autoamputaciones
Endocarditis bacteriana subaguda	Lesiones palmoplantares de Jaaneway Nódulos subcutáneos digitales de Osler Manchas retinianas de Roth Petequias conjuntivales y en mucosas Hemorragias ungueales en astilla

perforans serpiginosa inducida por D-penicilamina las fibras elásticas adoptan un patrón arrosariado característico (*lumpy-bumpy*).

Otro de los cuadros histopatológicos cruciales en el contexto de la enfermedad renal es la calcifilaxis, una

Tabla 1 (continuación)

Trastorno sistémico	Afectaciones cutáneas	
Amiloidosis	Púrpura periorbitaria y en grandes pliegues	
	Pápulas blancas	
	Lesiones esclerodermiformes	
	Distrofia ungueal	
	Alopecia	
	Lesiones ampollosas	
	Macroglosia	
	Hepatitis víricas	Púrpura
		Ictericia
		Eritema palmar
Liquen plano		
Vasculitis urticarial		
Crioglobulinemia		
Eritema nodoso		
Eritema multiforme		
Síndrome de Behçet		
Porfiria cutánea tarda		
Esclerosis sistémica	Hipertricosis	
	Placas esclerodermiformes	
	Granuloma anular generalizado	
	Poroqueratosis	
	Eritema acral necrolítico	
	Poliarteritis nodosa	
	Esclerodermia	
	Edema crónico	
	Esclerodactilia	
	Cicatrices de pulpejos	
Raynaud		
Telangiectasias		
Hipopigmentación e hiperpigmentación cutánea		
Alopecia		
Anhidrosis		

enfermedad con alta tasa de mortalidad. Aunque de patogénesis desconocida, la calcificación de paredes vasculares de capilares y vasos de pequeño-mediano calibre, generalmente subcutáneos (fig. 6C), parece ser la principal responsable del flujo crónico que provoca necrosis aguda isquémica dérmica y subcutánea, acompañándose de trombosis vasculares que probablemente traducen un estado de hipercoagulabilidad. Como resultado, la angioplasia dérmica es un hallazgo histopatológico frecuentemente acompañante.

La demostración de la calcifilaxis en la biopsia requiere un punch profundo que permita evaluar los vasos de la hipodermis. Sin embargo, en ocasiones se observa un hallazgo histopatológico dérmico más superficial patognomónico de la calcifilaxis: las calcificaciones periecrinas «en polvo». Adicionalmente, las calcificaciones neurales pueden también verse.

Por último, remarcar que la presencia calcifilaxis no es sinónimo de enfermedad renal: los hallazgos histopatológicos cutáneos de las calcifilaxis evidenciados en pacientes con y sin enfermedad renal parecen ser similares.

## Biopsia cutánea en sarcoidosis: el concepto de granuloma por sílice

Uno de los aspectos más controvertidos en la literatura es el hallazgo de granulomas sarcoideos en una biopsia cutánea, y si guarda alguna relación con una sarcoidosis sistémica.

Muchos de estos granulomas, cuando son examinados con luz polarizada, contienen partículas birrefringentes de sílice (fig. 7A,B). Esto ha dado lugar al concepto de granuloma por sílice<sup>88</sup>. Muy recientemente se han caracterizado físico-químicamente estos depósitos de los granulomas sarcoideos, siendo identificados como sílice cristalina en áreas centrales del granuloma y como calcita en su periferia<sup>89</sup>.

Para algunos autores, la mera presencia de sílice excluye una sarcoidosis sistémica<sup>90-92</sup>. Por el contrario, otros estudios han demostrado que las partículas de sílice son frecuentes en los granulomas cutáneos de pacientes con sarcoidosis sistémica<sup>93,94</sup>.

La sílice es un material prácticamente ubicuo en la naturaleza. Muy probablemente penetra en nuestra piel muy temprano en nuestras vidas, fruto de traumatismos leves durante la infancia, con un largo periodo de latencia<sup>95</sup>. Tan es así, que lo sorprendente es que las reacciones granulomatosas al sílice no sean más comunes.

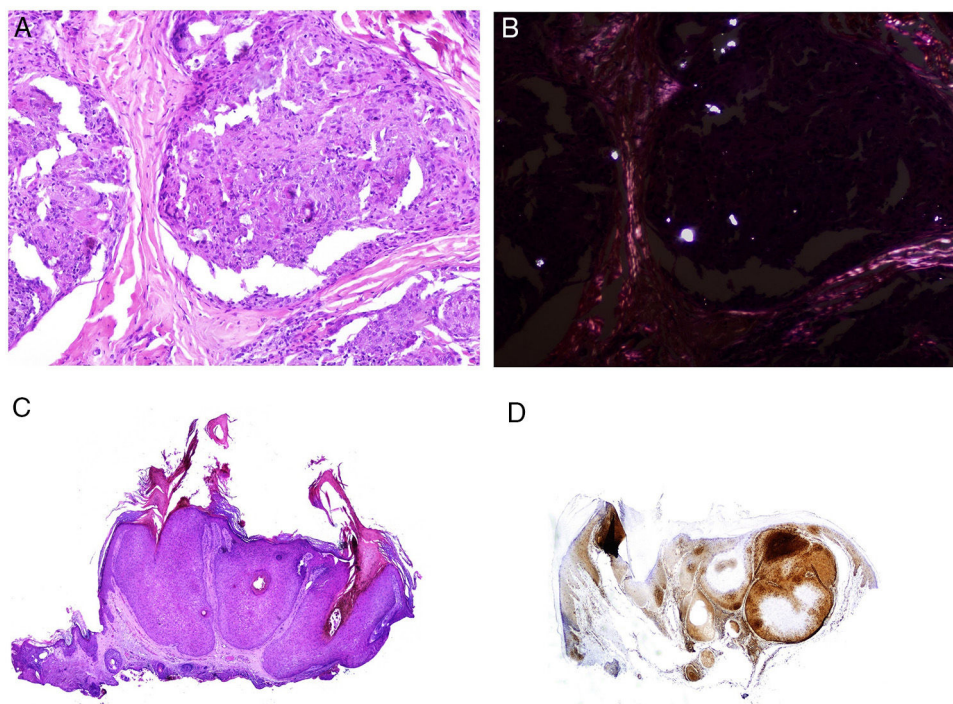
Algunos estudios han demostrado que las partículas de sílice son tan frecuentes en los granulomas cutáneos sarcoideos asociados a sarcoidosis como en los no asociados<sup>96</sup>. Además, cuando se estudian biopsias de piel con diagnósticos dispares, sin relación con la sarcoidosis ni con la inflamación granulomatosa, se demuestran partículas de sílice en casi el 40% de ellas<sup>96</sup>.

En consecuencia, se ha llegado a sugerir que aunque las partículas de sílice serían un detonante, hace falta una predisposición, posible en los pacientes con sarcoidosis y, por lo tanto, más susceptibles de desarrollar granulomas ante ciertos estímulos<sup>97</sup>. Este mecanismo ha sido corroborado por la descripción de procesos granulomatosos similares en pacientes con sarcoidosis frente a otro tipo de partículas, como por ejemplo tatuajes<sup>98</sup>, tratamientos de mesoterapia<sup>99</sup>, catéteres<sup>100</sup> o, más recientemente, por el desarrollo de granulomas sarcoideos, en pacientes predisuestos, a nivel de las zonas de venopunción<sup>101</sup>. Un proceso similar se ha descrito en otros órganos frente a otro tipo de partículas (como talco) en pacientes con tendencia a otro tipo de granulomatosis, como por ejemplo la enfermedad de Crohn<sup>102</sup>.

## Tricoepiteliomas múltiples y síndrome de Cowden

El síndrome de Cowden es una genodermatosis de herencia autosómica dominante y afectación multiorgánica que entraña un riesgo de desarrollo de neoplasias, sobre todo de mama, tiroides y endometrio<sup>103</sup>. La expresividad clínica del síndrome es variable, al igual que las mutaciones identificadas hasta la fecha<sup>104,105</sup>. El nombre lo recibió no de los clínicos que describieron la entidad, sino de la paciente en la que fue descrita —Rachel Cowden—, quien murió después de un cáncer de mama<sup>106</sup>. Además, el síndrome se caracteriza por hamartomas múltiples de muchas localizaciones,





**Figura 7** A) Reacción granulomatosa epitelioides sarcoidea en la dermis en un caso de granuloma por sílice (H&E  $\times 100$ ). B) En el examen de los granulomas sarcoideos con luz polarizada se observan numerosas partículas intensamente birrefringentes (H&E  $\times 100$ , luz polarizada). C) Ejemplo típico de un tricolemoma (H&E  $\times 20$ ); incluso a este aumento se pueden ver las vacuolizaciones citoplásmicas celulares características. D) Preservación de la expresión de PTEN en un tricolemoma esporádico, no asociado a síndrome de Cowden (PTEN  $\times 20$ ).

como mucosa oral, piel, tracto gastrointestinal, hueso, ojos, sistema nervioso central y tracto urinario<sup>107</sup>.

El marcador cutáneo del síndrome de Cowden son los tricolemomas múltiples faciales (más de tres) (fig. 7C), considerados marcador patognomónico del síndrome. Otros marcadores patognomónicos son la queratosis acral, la papilomatosis oral o la enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Aunque la etiología es desconocida, hasta en el 85% de los casos se observa una mutación del gen supresor tumoral del homólogo del fosfato y la tensina (*PTEN*). Su producto, la proteína PTEN, desempeña funciones no del todo conocidas, modulando el ciclo celular y la supervivencia celular. Su inactivación conduce a un crecimiento y a una supervivencia celulares excesivos.

Se ha sugerido que el *PTEN* podría ser usado como marcador inmunohistoquímico de síndrome de Cowden, ya que hay pérdida de su expresión en hasta el 83% de casos sindrómicos<sup>108</sup> (fig. 7D). Sin embargo, su pérdida no es patognomónica, ya que puede observarse en entre el 3 y el 13% de casos esporádicos<sup>108,109</sup>. Adicionalmente, existen formas de Cowden que no están asociadas a la mutación de *PTEN*<sup>110</sup>.

Recientemente se ha descrito una presentación segmentaria de colagenomas estoriformes como parte del espectro sindrómico<sup>111</sup>.

### Actitud ante un posible síndrome de Muir-Torre

El síndrome de Lynch —también conocido como «cáncer colorrectal hereditario sin poliposis»— es una condición autosómica dominante asociada con una mutación de línea germinal en los genes reparadores del ADN, responsable de entre el 5 y el 10% de los cánceres colorrectales. El 90% de los cánceres colorrectales que se desarrollan en pacientes con síndrome de Lynch están relacionados con el mecanismo patogénico de la inestabilidad de microsatélites (IMS). Los microsatélites son secuencias repetidas de 1 a 6 pares de bases de longitud que aparecen normalmente en nuestro ADN. Lo interesante es que aunque varían de longitud de una persona a otra, su longitud es constante en una persona concreta. Si hay defectos en las proteínas reparadoras de ADN, encontraremos variación de longitud en los microsatélites de una persona. Esa condición no es directamente causante de un riesgo tumoral sino más bien un resultado, un marcador y una alerta del mal funcionamiento del sistema de reparación del ADN.

Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un alelo funcional para la reparación del ADN y un alelo defectuoso. El síndrome se desarrolla tras la mutación somática incapacitante del alelo funcional<sup>112</sup>. Como dicha vía implica una reparación deficiente de errores genéticos en general, los

individuos con síndrome de Lynch tienen riesgo de padecer otros cánceres a una edad temprana: endometrial el más frecuente, y en menor escala de ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, tracto hepatobiliar, tracto urinario, próstata, cerebro y piel.

La presentación de tumores cutáneos asociados a IMS se conoce como síndrome de Muir-Torre (SMT), por lo que este último puede considerarse una variante del síndrome de Lynch. El SMT tiene un tipo de herencia autosómica dominante en el 59% de los casos, con un alto grado de penetración y expresión variable. Los tumores cutáneos asociados más frecuentes son los sebáceos y los queratoacantomas. Entre los primeros, el adenoma sebáceo, el sebaceoma, el carcinoma sebáceo y el carcinoma basocelular con diferenciación sebácea. Se excluye el nevus sebáceo de Jadassohn. Aunque la hiperplasia sebácea guarda relación con el SMT, suele dejarse fuera de esta lista por lo frecuente que es en pacientes sin el síndrome. Algo similar sucede con el queratoacantoma (tanto solitario como múltiple), el carcinoma espinocelular y los quistes infundibulares múltiples, todos ellos asociados a SMT pero tan frecuentes en la población general que su carácter como marcador está por ello mermado. No obstante, algunos autores sugieren investigar un posible SMT en los casos de queratoacantoma múltiple o de queratoacantoma con diferenciación sebácea. Recientemente se ha descrito un subgrupo de tumores sebáceos con un patrón morfológico peculiar («carcinoide-like») que parece no guardar relación con el SMT<sup>113</sup>.

El adenoma sebáceo es la neoplasia sebácea más frecuentemente asociada a SMT. Se trata de un tumor multilobulado dérmico. Cada lóbulo aparece rodeado por una pseudocápsula de tejido conectivo y está constituido mayoritariamente por células multivacuoladas de aspecto sebáceo maduro (fig. 8B). En la periferia de cada lóbulo se observan varias capas de células basófilas germinativas (en contraste con la hiperplasia sebácea que, como mucho, muestra dos capas de células germinativas; fig. 8A). Estas últimas pueden mostrar disposición en empalizada en algunas ocasiones, aunque no es lo habitual. A diferencia del adenoma sebáceo, el sebaceoma está mayoritariamente constituido por células basaloides maduras y no suele presentar una arquitectura lobular (fig. 8C). Sin embargo, existe un continuo morfológico entre adenoma sebáceo y sebaceoma, por lo que algunos autores utilizan el término unificador de sebomatricoma. Lo importante es que ambas neoplasias muestran una arquitectura general simétrica (contrario al carcinoma sebáceo) y que desde el punto de vista citológico no muestran pleomorfismo nuclear (fig. 8D). Del mismo modo, la necrosis es un importante indicador de malignidad en las neoplasias sebáceas, todo lo contrario que las mitosis, que pueden verse en abundancia incluso en tumores sebáceos benignos.

Las tres neoplasias sebáceas mencionadas arriba deben diferenciarse del carcinoma basocelular con diferenciación sebácea, un tumor que muestra muchos de los atributos del basocelular clásico (empalizada periférica, retracción estromal, estroma con mucina...). La diferenciación sebácea suele verse en forma de sebocitos maduros en variable cantidad.

Se debe aclarar que los tumores sebáceos asociados al SMT muestran no infrecuentemente características

morfológicas ambiguas que no permiten su clasificación nítida como benignos o malignos. Esta cuestión no suele ser, no obstante, crítica en tanto en cuanto la neoplasia haya sido extirpada en su totalidad. El SMT es un ejemplo de IMS<sup>114,115</sup>.

Para muestrear esta condición de riesgo se podrían secuenciar los microsatélites del individuo, un proceso costoso y laborioso para ser usado como cribado. Existen por lo tanto alternativas más prácticas. En concreto, la determinación de la expresión de proteínas reparadoras del ADN. El *National Cancer Institute* recomienda la inclusión de cinco marcadores para la detección de individuos con IMS<sup>116</sup>: el *MutL Homolog 1* (MLH1), el *MutS protein homolog 2* (MSH2), el *MutS homolog 6* (MSH6), el *Postmeiotic Segregation Increased 2* (PMS2) y el *MutL Homolog 3* (MLH3). Los genes que codifican para estas proteínas pertenecen al sistema de reparación del ADN (del inglés *mismatch repair* [MMR]). Se trata de un sistema de gran importancia evolutiva, por lo que aparece muy preservado desde las bacterias hasta los humanos.

El 90% de los casos de síndrome de Lynch están asociados a defectos del MLH1 y MSH2, el 7-10% al MSH6 y menos del 5% al PMS2<sup>117</sup>. La asociación con MLH3 es muy pequeña (menos del 3%), por lo que este último marcador no suele ser incluido en el estudio por la mayor parte de laboratorios. Alternativamente, el síndrome de Lynch puede ser el resultado de alteraciones epigenéticas<sup>112</sup>, así como de mutaciones somáticas esporádicas en ambos alelos (raro)<sup>118</sup>.

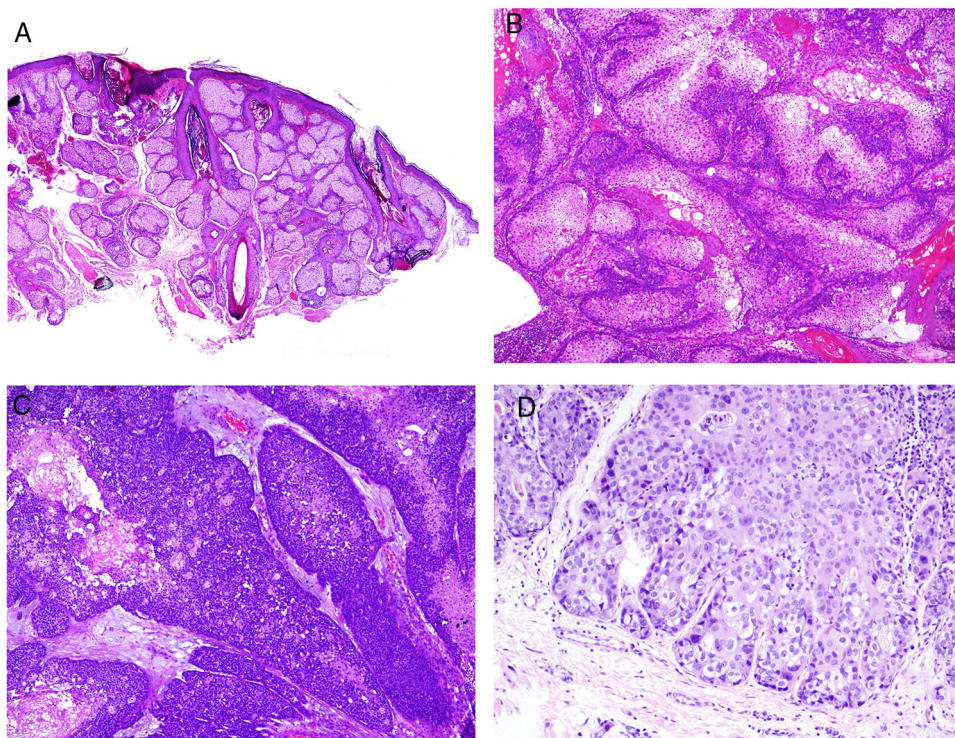
Es interesante que la mayor parte de pacientes con tumores cerebrales muestran mutaciones en MSH2 con preservación de MLH1 y presentan una historia familiar de tumores cerebrales<sup>119,120</sup>, por lo que tal posibilidad debería investigarse en el interrogatorio clínico ante dicho fenotipo.

En el momento actual, la mayor parte de hospitales realiza un primer estudio sistemático de cribado en todos los carcinomas colorrectales, endometriales y de intestino delgado mediante inmunohistoquímica para MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2 (fig. 9). También sobre adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, sebaceomas y basocelulares con diferenciación sebácea. Es todavía motivo de discusión si deberían incluirse los queratoacantomas o las hiperplasias sebáceas.

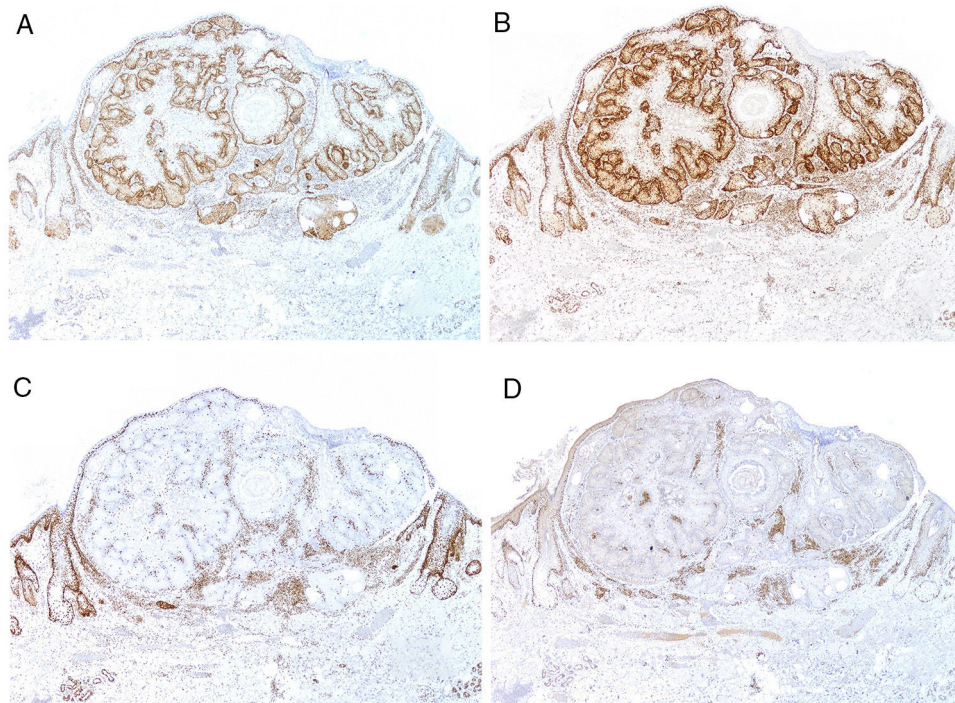
Independientemente de dicho cribado, los pacientes con algún tumor de los mencionados deben ser interrogados para ver si cumplen criterios de Bethesda o de Amsterdam o, alternativamente, evaluar el score de riesgo de la Clínica Mayo para SMT<sup>121</sup>. En caso afirmativo, pueden estudiarse en un primer paso los marcadores de reparación del ADN mediante inmunohistoquímica, y si los resultados fuesen no concluyentes, realizar análisis genéticos y moleculares para descartar IMS.

La inactividad de alguno(s) de los genes que codifican para proteínas reparadoras del ADN puede también ser debida a hipermetilación de su promotor. En ese caso, la búsqueda de una mutación será fútil. Dado que las mutaciones de BRAF son frecuentes en los cánceres colorrectales esporádicos pero infrecuentes en los asociados al síndrome de Lynch, se ha sostenido que su estudio sería un paso útil previo al de los marcadores de reparación del ADN<sup>122</sup>. Sin embargo, un estudio sobre la mutación V600E en BRAF (la más frecuentemente investigada en los laboratorios) demostró BRAF





**Figura 8** A) Hiperplasia sebácea (H&E  $\times 20$ ). Neoplasias sebáceas asociadas al SMT: B) adenoma sebáceo (H&E  $\times 40$ ); C) sebaceoma (H&E  $\times 40$ ), y D) carcinoma sebáceo (H&E  $\times 200$ ).



**Figura 9** Estudio inmunohistoquímico de marcadores de reparación del ADN en un adenoma sebáceo asociado a síndrome de Muir-Torre, demostrando preservación de la expresión de PMS2 (A:  $\times 20$ ) y MLH1 (B:  $\times 20$ ) con pérdida de la expresión de MSH2 (C:  $\times 20$ ) y MSH6 (D:  $\times 20$ ).

«wild-type» en todas las neoplasias sebáceas asociadas a SMT investigadas<sup>123</sup>.

También se ha sugerido el uso de BRAF posterior a la inmunohistoquímica para proteínas reparadoras en los casos con pérdida de expresión de MLH1 no asociada a MSH2 por la alta asociación existente entre la mutación BRAF V600E y la metilación del promotor de MLH1<sup>124</sup>.

La pregunta clave es si se debe realizar un estudio sistemático de todos los tumores sebáceos extirpados o solo de los asociados a SMT, algo que se discute a fecha actual en la literatura. Lo más aceptado es que solo se debe incluir en el estudio el adenoma sebáceo, el sebaceoma y el carcinoma sebáceo. Como hemos mencionado, gran parte de los motivos de dejar fuera del estudio a hiperplasias sebáceas o a queratocantomas obedece a su alta frecuencia de presentación en la población sin el síndrome. Sin embargo, el estudio inmunohistoquímico con los cuatro marcadores de reparación del ADN es en estos momentos una prueba económicamente muy asequible, por lo que parece justificado incluir al menos a las hiperplasias sebáceas en estos estudios.

## Concepto de BAPoma

BAP-1 es la proteína asociada al gen supresor de tumores *BCRA-1* (*BreastCancer-1*). Este último codifica para la proteína reparadora de daño del ADN *BCRA-1*. BAP-1 se une a *BRCA-1* para formar un complejo reparador de la función antitumoral<sup>125</sup>.

Los defectos en el gen *BAP-1* pueden presentarse como condición familiar heredada de modo autosómico dominante con penetrancia todavía no determinada, en el que los individuos afectados desarrollan varios tipos de tumores tras la mutación somática del alelo funcional<sup>126</sup>, mostrando predisposición a melanomas uveales y cutáneos pero también a mesotelioma, colangiocarcinoma, carcinoma renal y carcinomas basocelulares.

Los nevi BAP-1-negativos fueron descritos como marcador cutáneo del síndrome. Se presentan como lesiones múltiples (entre 5 y 50), papulares, generalmente en la segunda década<sup>126</sup>. Lo interesante desde el punto de vista anatomopatológico es que pueden ser identificados por sus características morfológicas (aunque antes de conocerse la entidad, probablemente la mayoría —cuando no todos— fueron catalogados como nevi de Spitz). Se trata de nevi preferentemente dérmicos con amplio citoplasma y nucléolo prominente<sup>127</sup>. Con el estudio inmunohistoquímico para BAP-1 se observa pérdida de la positividad nuclear: de ahí lo paradójico de su designación como «BAPomas», cuando en realidad no expresan BAP. Una alternativa a este término es el epónimo de nevus de Wiesner, el primer autor que lo describió<sup>126,128</sup>.

Tampoco es infrecuente la presentación como nevus combinado en el que una parte negativa para BAP-1 coexiste con una parte de morfología no spitzoide convencional BAP-1-positiva<sup>129</sup>.

Al contrario que los nevi de Spitz, los nevi de Wiesner presentan mutaciones BRAF<sup>130,131</sup>. Sin embargo, como casi todo en dermatopatología, toda la información debe contextualizarse, ya que no todos los tumores melanocíticos que muestran pérdida de BAP-1 son nevi de Wiesner: se

han descrito nevi de Spitz convencionales con pérdida de expresión de BAP-1<sup>129</sup>.

Como muchos otros marcadores, los nevi de Wiesner no siempre se presentan en el contexto de enfermedad familiar, sino que pueden mostrar una presentación esporádica.

Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico con las características clínicas y dermatoscópicas comunes a 48 nevi de Wiesner de 31 pacientes, concluyendo que se debería sospechar la entidad ante pápulas cupuliformes con áreas amorfas rosado-parduscas y periferia que muestren o bien glóbulos/puntos irregulares o un entramado también irregular<sup>132</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico los nevi de Wiesner muestran simetría a bajo aumento, aunque a medida que los observamos más de cerca es evidente que están constituidos por diversos tipos de poblaciones celulares con predominio de melanocitos epitelioides de citoplasma amplio y núcleo atípico hiper cromático. No se objetiva «maduración» melanocítica, es decir, los melanocitos de zonas más profundas no son más pequeños y monótonos que los de las partes altas del nevus. Frecuentemente incluso puede darse la paradoja contraria: parece haber un fenómeno de maduración inversa, con poblaciones de células más pequeñas en la parte alta, reflejando cierta estructuración caótica que presentan estos nevus. La población melanocítica puede acompañarse de un moderado infiltrado inflamatorio.

## Conclusiones

Las manifestaciones cutáneas precoces de enfermedades sistémicas permiten un diagnóstico temprano de estas entidades, con el consiguiente abordaje terapéutico adecuado. Un enfoque distinto en los últimos años de algunas de ellas nos ha permitido su mejor abordaje, catalogación y comprensión.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bölükbaşı B, Krause K. Cutaneous manifestations of systemic autoinflammatory disorders. *Clin Dermatol*. 2015;33:520–6.
2. Coutinho I, Pereira N, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Interstitial granulomatous dermatitis: A clinicopathological study. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:614–9.
3. Marzano AV. Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: What's the link? *Br J Dermatol*. 2016;174:482–3.
4. Braun-Falco M, Kovnerysty O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) — A new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:409–15.
5. Kazlouskaya V, Junkins-Hopkins JM. Lymphocytes in Sweet syndrome: A potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol*. 2018;45:217–22.
6. Magro CM, Kiani B, Li J, Crowson AN. Clonality in the setting of Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum is not limited to underlying myeloproliferative disease. *J Cutan Pathol*. 2007;34:526–34.



7. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:91–9.
8. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:144–52.
9. Narváez Garcia FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juárez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6318.
10. Kikuchi N, Satoh M, Ohtsuka M, Yamamoto T. Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: Report of six cases. *J Dermatol*. 2014;41:407–10.
11. Lübke J, Hofer M, Chavaz P, Saurat JH, Borradori L. Adult-onset Still's disease with persistent plaques. *Br J Dermatol*. 1999;141:710–3.
12. Kaur S, Bamberg P, Dhar S. Persistent dermal plaque lesions in adult onset Still's disease. *Dermatology*. 1994;188:241–2.
13. Kavusi S, Paravar T, Hasteh F, Lee R. Atypical eruption but still Still's: Case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2015;54:e154–9.
14. Nassereddine H, Fite C, Kottler D, Descamps vV., Couvelard A, Marot L, et al. An atypical persistent eruption of Adult-onset Still's disease with neutrophilic urticarial dermatosis-like dermal features: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2018;45:793–9.
15. Setterfield JF, Hughes GR, Kobza Black A. Urticaria as a presentation of adult Still's disease. *Br J Dermatol*. 1998;138:906–8.
16. Cho YT, Liao YH. Prurigo pigmentosa-like persistent papules and plaques in a patient with adult-onset Still's disease. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:102–3.
17. Khanna T, Yang CC, Yamany T, Silvers DN, Lauren CT, Lewin JM. Atypical Still disease with necrotic keratinocytes: A histologic mimicker of erythema multiforme. *JAAD Case Rep*. 2018;4:301–4.
18. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:1003–10.
19. Sun NZ, Brezinski EA, Berliner J, Haemel A, Connolly MK, Gensler L, et al. Updates in adult-onset Still disease: Atypical cutaneous manifestations and associations with delayed malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:294–303.
20. Wolgamot G, Yoo J, Hurst S, Gardner G, Olerud J, Argenyi Z. Unique histopathologic findings in a patient with adult-onset Still disease. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:194–6.
21. Brance ML, Neffen EL. Oral mucosa lesions as atypical manifestation of adult-onset Still's disease. *An Bras Dermatol*. 2018;93:271–3.
22. Stone JH. IgG4-related disease: Pathophysiologic insights drive emerging treatment approaches. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 4 Suppl 98:66–8.
23. Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JH. The clinical and pathological features of IgG(4)-related disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:473–81.
24. Umehara H, Kawano M. IgG4-related disease. *JOP*. 2015;16:217.
25. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64:237–43.
26. Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, Umemura T, Kimura A, Yoshizawa K, et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics*. 2007;59:45–52.
27. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. 2000;118:573–81.
28. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538–46.
29. King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:741–66.
30. Daszkiewicz R, Szymoniak M, Gąsior Ł, Polański Z. Prediction of developmentally competent chromatin conformation in mouse antral oocytes. *Folia Biol (Krakow)*. 2016;64:59–65.
31. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:580814.
32. Charrow A, Imadojemu S, Stephen S, Ogunleye T, Takeshita J, Lipoff JB. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:197–202.
33. Watanabe S, Ohara K, Kukita A, Mori S. Systemic plasmacytosis. A syndrome of peculiar multiple skin eruptions, generalized lymphadenopathy, and polyclonal hypergammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 1986;122:1314–20.
34. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014;171:959–67.
35. Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, Asada H, Tanioka M, Yoshizawa A, et al. High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis — Is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease? *Hum Pathol*. 2009;40:1269–77.
36. Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis. *Eur J Dermatol*. 2013;23:255–6.
37. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ohashi Y, Awaji S, et al. Adult T cell leukemia/lymphoma with different pathological features in each tumor site. *Ann Hematol*. 2018;97:1095–6.
38. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;162:64–73.
39. Chen X, Wang S, Li L. A case report of lupus erythematosus tumidus converted from discoid lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0375.
40. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennis B, Reichel MB. Inflammatory diseases. En: Ackerman B, editor. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 2nd ed Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. p. 170–786.
41. Li Q, Wu H, Liao W, Zhao M, Chan V, Li L, et al. A comprehensive review of immune-mediated dermatopathology in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;93:1–15.
42. Al-Masri AN, Werfel T, Jakschies D, von Wussow P. Intracellular staining of Mx proteins in cells from peripheral blood, bone marrow and skin. *Mol Pathol*. 1997;50:9–14.
43. Baima B, Sticherling M. Apoptosis in different cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2001;144:958–66.
44. Barkauskaite V, Ek M, Popovic K, Harris HE, Wahren-Herlenius M, Nyberg F. Translocation of the novel cytokine HMGB1 to the cytoplasm and extracellular space coincides with the peak of clinical activity in experimentally UV-induced lesions of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:794–802.
45. de Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, Moguellet P, Grootenboer-Mignot S, Mathian A, et al. Clinical, histological,

- immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 new cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:83–9.
46. Paule R, Morel N, Le Guern V, Fredi M, Coutte L, Belhocine M, et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients. *Autoimmun Rev*. 2018;17:866–72.
  47. Ben David C, Bragazzi NL, Watad A, Sharif K, Whitby A, Amital H, et al. Hidradenitis suppurativa associated with systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0186.
  48. Bertoni L, Azzoni P, Reggiani C, Pisciotta A, Carnevale G, Chester J, et al. Ex vivo fluorescence confocal microscopy for intraoperative, real-time diagnosis of cutaneous inflammatory diseases: A preliminary study. *Exp Dermatol*. 2018;27:1152–9.
  49. Zaalberg A, Moradi Tuchayi S, Ameri AH, Ngo KH, Cunningham TJ, Eliane JP, et al. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2019;139:62–70.
  50. Yu HL, Lee SS, Tsai HC, Huang CK, Chen YS, Lin HH, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:35–40.
  51. Găman M, Vlădăreanu AM, Dobrea C, Onisăi M, Marinescu C, Voican I, et al. A challenging case of Kikuchi-Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:1791627.
  52. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:798–809.
  53. Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, Imai T, Furusho K. Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol*. 1996;95:613–5.
  54. Kato K, Ohshima K, Anzai K, Suzumiya J, Kikuchi M. Elevated serum-soluble Fas ligand in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Int J Hematol*. 2001;73:84–6.
  55. Litwin MD, Kirkham B, Henderson DR, Milazzo SC. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:805–7.
  56. Baenas DF, Diehl FA, Haye Salinas MJ, Riva V, Diller A, Lemos PA. Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus. *Int Med Case Rep J*. 2016;9:163–7.
  57. Sopeña B, Rivera A, Vázquez-Triñanes C, Fluiters E, González-Carreró J, del Pozo M, et al. Autoimmune manifestations of Kikuchi disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:900–6.
  58. Sopeña B, Rivera A, Chamorro A, Freire M, Alende V, Seco E, et al. Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:46–52.
  59. Kim JH, Kim YB, In SI, Kim YC, Han JH. The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: A comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. *Hum Pathol*. 2010;41:1245–54.
  60. McMullan DT, Powers JM, Nussbaum AI. Hematoxylin-stained bodies and tissue LE cells in a skeletal muscle biopsy. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:731–3.
  61. Xu M, Chisholm KM, Fan G, Stevens AM, Rutledge JC. Hematoxylin bodies in pediatric bone marrow aspirates and their utility in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21:300–7.
  62. Fernandez-Flores A, Bousso M, Alonso A, Manjon JA. The histiocytic component of cutaneous manifestations of Kikuchi disease expresses myeloperoxidase. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008;16:202–3.
  63. Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. Kikuchi's disease: Case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:130–6.
  64. Cramer J, Schmiedel S, Alegre NG, Schäfer H, Burchard GD, Merz H. Necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease alias lupus lymphadenitis? *Lupus*. 2010;19:89–92.
  65. Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney L, Browner WS. Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:477–82.
  66. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: A common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients*. 2018;10, pii: E602.
  67. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2006;16:4–11.
  68. Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A, Amoroso D, et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1199–203.
  69. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S, Rubio-Tapia A, Murray JA. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatol*. 2013;23:681–7.
  70. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2010–6.
  71. Egeberg A, Griffiths CEM, Mallbris L, Gislason GH, Skov L. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 2017;177:e329–30.
  72. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol*. 2017;62:41–6.
  73. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:350–8.
  74. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent*. 2017;65:1–10.
  75. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: A population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176:100–6.
  76. Vide J, Osório F, Costa-Silva M, Lopes S, Azevedo F, Camila Dias C, et al. Cutaneous morbidity among inflammatory bowel disease patients: A cohort study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:442–51.
  77. Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Discov Med*. 2018;25:225–33.
  78. Woody MM, Holliday AC, Gavino ACP, McReynolds A, Soldano AC. Metastatic vulvovaginal Crohn disease in the setting of well-controlled intestinal disease. *Cutis*. 2018;102:E16–8.
  79. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:580–5.
  80. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: A systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:394–412.
  81. Yan X, Jin J. Primary cutaneous amyloidosis associated with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Sjögren syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0004.
  82. Mallet V, Bruneau J, Zuber J, Alanio C, Leclerc-Mercier S, Roque-Afonso AM, et al. Hepatitis E virus-induced primary cutaneous CD30(+) T cell lymphoproliferative disorder. *J Hepatol*. 2017;67:1334–9.



83. Prenner A, Blum R, Beltraminelli H, Stirnimann G, Borradori L. Subacute cutaneous lupus erythematosus triggered by an antiviral treatment combination for hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e129–31.
84. Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, et al. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD011403.
85. Fernandez-Flores A. Cutaneous amyloidosis: A concept review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:1–14, quiz 15–17.
86. Rashpa RS, Mahajan VK, Kumar P, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, et al. Mucocutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:20–6.
87. Llamas-Velasco M, Requena L, Kutzner H, Schärer L, Rütten A, Hantschke M, et al. Fumarate hydratase immunohistochemical staining may help to identify patients with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (MCUL) and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndrome. *J Cutan Pathol.* 2014;41:859–65.
88. Hou M, Zhu W, Ye Y. Cutaneous silica granuloma with generalized involvement of lymph nodes. *J Dermatol.* 2011;38:697–701.
89. Colboc H, Moguelet P, Bazin D, Bachmeyer C, Frochot V, Weil R, et al. Physicochemical characterization of inorganic deposits associated with granulomas in cutaneous sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:198–203.
90. Mowry RG, Sams WM, Caulfield JB. Cutaneous silica granuloma. A rare entity or rarely diagnosed? Report of two cases with review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:692–4.
91. Walsh NM, Hanly JG, Tremaine R, Murray S. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:203–7.
92. Kim YC, Triffet MK, Gibson LE. Foreign bodies in sarcoidosis. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:408–12.
93. Lofgren S, Snellman B, Nordenstam H. Foreign-body granulomas and sarcoidosis; a clinical and histo-pathological study. *Acta Chir Scand.* 1955;108:405–18.
94. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Gallego I, Fortuño Y, Peyrí J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001;137:427–30.
95. Eskeland G, Langmark F, Husby G. Silicon granuloma of skin and subcutaneous tissue. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1974;Suppl 248:69–73.
96. Fernandez-Flores A. Birefringent particles in granulomatous dermatitis, sarcoidal-type, as well as in other non-granulomatous skin disorders in patients without sarcoidosis. *Bratisl Med J / Bratisl Lek Listy.* 2009;110:328–31.
97. Fernandez-Flores A, Montero MG. Does cutaneous silica granuloma develop mainly in predisposed patients? *Eur J Dermatol.* 2006;16:321–2.
98. Baumgartner M, Feldmann R, Breier F, Steiner A. Sarcoidal granulomas in a cosmetic tattoo in association with pulmonary sarcoidosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:900–2.
99. Gokdemir G, Küçükünal A, Sakiz D. Cutaneous granulomatous reaction from mesotherapy. *Dermatol Surg.* 2009;35:291–3.
100. Kenmochi A, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Silica granuloma induced by indwelling catheter. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57 2 Suppl:S54–5.
101. Marcoval J, Penín RM, Mañá J. Specific skin lesions of sarcoidosis located at venipuncture points for blood sample collection. *Am J Dermatopathol.* 2018;40:362–6.
102. Weiner J, Chandak T, Caperna A, Malieckal D, Xu W, Reder I, et al. Diffuse talc granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:e11.
103. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1607–16.
104. Machado RA, Paranaíba LMR, Martins L, Melo-Filho MR, de Souza TT, Picciani BLS, et al. Variable expressivity and novel PTEN mutations in Cowden syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127:55–61.
105. Adachi T, Takigawa H, Nomura T, Watanabe Y, Kowa H. Cowden syndrome with a novel PTEN mutation presenting with partial epilepsy related to focal cortical dysplasia. *Intern Med.* 2018;57:97–9.
106. Reddy KV, Anusha A, Maloth KN, Sunitha K, Thakur M. Mucocutaneous manifestations of Cowden's syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:512–5.
107. Seol JE, Park IH, Lee W, Kim H, Seo JK, Oh SH. Cowden syndrome with a novel germline PTEN mutation and an unusual clinical course. *Ann Dermatol.* 2015;27:306–9.
108. Al-Zaid T, Ditelberg JS, Prieto VG, Lev D, Luthra R, Davies MA, et al. Trichilemmomas show loss of PTEN in Cowden syndrome but only rarely in sporadic tumors. *J Cutan Pathol.* 2012;39:493–9.
109. Jin M, Hampel H, Pilarski R, Zhou X, Peters S, Frankel WL. Phosphatase and tensin homolog immunohistochemical staining and clinical criteria for Cowden syndrome in patients with trichilemmoma or associated lesions. *Am J Dermatopathol.* 2013;35:637–40.
110. Yehia L, Ni Y, Sesock K, Niazi F, Fletcher B, Chen HJL, et al. Unexpected cancer-predisposition gene variants in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome patients without underlying germline PTEN mutations. *PLoS Genet.* 2018;14:e1007352.
111. Habeshian K, Huppmann A, Ferreira C, Kirkorian AY. Segmental storiform collagenomas: Expanding the spectrum of PTEN hamartoma tumor syndrome in children. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:e253–4.
112. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:32–8.
113. Wiedemeyer K, Kyrpychova L, İşikci ÖT, Spagnolo DV, Kutzner H, Rütten A, Fernandez-Figueras MT, et al. Sebaceous neoplasms with rippled, labyrinthine/sinusoidal petaloid, and carcinoid-like patterns: A study of 57 cases validating their occurrence as a morphological spectrum and showing no significant association with Muir-Torre syndrome or DNA mismatch repair protein deficiency. *Am J Dermatopathol.* 2018;40:479–85.
114. Lorente-Lavirgen AI, Morillo-Andújar M, Zulueta-Dorado T, Conejo-Mir J. Microsatellite and genetic instability in patients with Muir-Torre syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:643–4.
115. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: A 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:90–104.
116. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:5248–57.
117. Mangold E, Pagenstecher C, Leister M, Mathiak M, Rütten A, Friedl W, et al. A genotype-phenotype correlation in HNPCC: Strong predominance of msh2 mutations in 41 patients with Muir-Torre syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:567–72.
118. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Thomas CS, Heckman MG, Krishna M, et al. Screening for Muir-Torre syndrome using mismatch repair protein immunohistochemistry of sebaceous neoplasms. *J Genet Couns.* 2013;22:393–405.
119. Lehrer MD, Lynch H, Glembocki DJ, Patel NB. Glioblastoma multiforme as initial internal malignancy in Muir-Torre syndrome (MTS). *JAAD Case Rep.* 2015;1:381–3.

120. Kurtzman DJ, Fabiano AJ, Qiu J, Zeitouni NC. Muir-Torre syndrome and central nervous system malignancy: Highlighting an uncommon association. *Dermatol Surg.* 2015;41:856–9.
121. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, et al. Lynch syndrome and Muir-Torre syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J.* 2017;23, pii: 13030/qt8sg5w98j.
122. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM. Toward a consensus in molecular diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:261–3.
123. Cornejo KM, Hutchinson L, Deng A, Tomaszewicz K, Welch M, Lyle S, et al. BRAF/KRAS gene sequencing of sebaceous neoplasms after mismatch repair protein analysis. *Hum Pathol.* 2014;45:1213–20.
124. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012;49:151–7.
125. Jensen DE, Rauscher FJ. BAP1, a candidate tumor suppressor protein that interacts with BRCA1. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;886:191–4.
126. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet.* 2011;43:1018–21.
127. Llamas-Velasco M, Pérez-González YC, Requena L, Kutzner H. Histopathologic clues for the diagnosis of Wiesner nevus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:549–54.
128. Busam KJ, Wanna M, Wiesner T. Multiple epithelioid Spitz nevi or tumors with loss of BAP1 expression: A clue to a hereditary tumor syndrome. *JAMA Dermatol.* 2013;149:335–9.
129. Requena C, Sanz V, Nagore E, García-Casado Z, Rubio L, Guillén C, et al. BAP1-deficient and VE1-negative atypical Spitz tumor. *J Cutan Pathol.* 2015;42:564–7.
130. Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:24–33.
131. Wiesner T, Murali R, Fried I, Cerroni L, Busam K, Kutzner H, et al. A distinct subset of atypical Spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:818–30.
132. Yélamos O, Navarrete-Dechent C, Marchetti MA, Rogers T, Apalla Z, Bahadoran P, et al. Clinical and dermoscopic features of cutaneous BAP1 inactivated melanocytic tumors: Results of a multicenter case-control study by the International Dermoscopy Society (IDS). *J Am Acad Dermatol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.014> [Epub ahead of print].