



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes

L. Requena^{a,*} y C. Requena^b

^aServicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^bServicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 18 de julio de 2009; aceptado el 28 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Histopatología;
Infecciones víricas;
Piel;
Herpes virus;
Citomegalovirus;
Papilomavirus;
Parapoxvirus

KEYWORDS

Histopathology;
Viral infections;
Skin;
Herpesvirus;
Cytomegalovirus;
Papillomavirus;
Parapoxvirus

Resumen

En este trabajo describimos las características histopatológicas de las infecciones víricas cutáneas. El herpes simple y el virus varicela-zóster producen una vesícula intraepidérmica con grados variables de necrosis epitelial. Son característicos los queratinocitos con núcleos balonizados con aspecto de vidrio esmerilado y los queratinocitos gigantes multinucleados. El citomegalovirus produce grandes inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas de un halo claro en los endotelios de los vasos dérmicos. El herpes virus tipo 8 se relaciona etiológicamente con el sarcoma de Kaposi, que en sus fases iniciales muestra luces vasculares de endotelios finos disecando los haces de colágeno dérmicos. En las fases en placa y nodular las luces vasculares son más visibles, aumenta progresivamente el número de células fusiformes tumorales con discreto grado de atipia y pleomorfismo y algunas mitosis. El infiltrado se compone de linfocitos y células plasmáticas. El orf y el nódulo de los ordeñadores inducen una epidermis acantósica con queratinocitos balonizados que contienen inclusiones víricas citoplasmáticas eosinófilas. El molusco contagioso muestra lóbulos de epitelio abiertos a la superficie epidérmica con característicos cuerpos de inclusión. En las verrugas vulgares aparece acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, con confluencia de las crestas epidérmicas hacia el centro de la lesión y coilocitos.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Histopathology of the More Common Viral Skin Infections

Abstract

We describe the histopathological characteristics of viral skin infections. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus produce an intraepidermal vesicle with variable degrees of epithelial necrosis. Typical findings include keratinocytes with ballooned nuclei with a ground-glass appearance and giant multinucleated keratinocytes. In the endothelial cells of the dermal blood vessels, cytomegalovirus produces large eosinophilic nuclear inclusions surrounded by a clear halo. Human herpes virus 8 is etiologically associated with Kaposi

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lrequena@fjd.es (L. Requena).

sarcoma. In its early stages, this tumor contains blood vessels with a fine endothelium passing through the dermal collagen bundles. In the plaque and nodular stages, the vessel lumens are more clearly visible and there is a progressive increase in the number of neoplastic spindle cells with a low degree of pleomorphism and atypia, and occasional mitoses. The infiltrate is made up of lymphocytes and plasma cells. Contagious ecthyma and milker's nodule give rise to an acanthotic epidermis with ballooned keratinocytes containing eosinophilic cytoplasmic viral inclusions. Molluscum contagiosum shows lobules of epithelium that open onto the epidermal surface and characteristic inclusion bodies. Acanthosis, papillomatosis, and hyperkeratosis are observed in common warts, with confluence of the epidermal ridges in the centre of the lesion and koilocytes.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

En la *tabla 1* se enumeran las infecciones víricas cutáneas más frecuentes, cuya histopatología se revisará en el presente trabajo.

Histopatología de las infecciones cutáneas por virus herpes simple y por virus varicela-zóster

Los hallazgos histopatológicos en las biopsias cutáneas de vesículas completamente desarrolladas de herpes simple labial (*fig. 1*), herpes genital (*fig. 2*) y varicela (*fig. 3*) consisten en una ampolla intraepidérmica, con grados variables de necrosis epitelial. Las alteraciones más características se observan en los núcleos de los queratinocitos epidérmicos, y consisten en una marginación periférica de la cromatina, que aparece pegada a la membrana nuclear, y el resultado son queratinocitos de núcleo balonzado, en anillo y con aspecto de vidrio esmerilado. En el citoplasma de estos

queratinocitos, la anomalía más precoz es la presencia de vacuolización. Inicialmente estas alteraciones se observan de manera focal a lo largo de la hilera basal de la epidermis, pero pronto se extienden a las capas altas, afectando a todo el espesor de la epidermis¹. El mecanismo de formación de

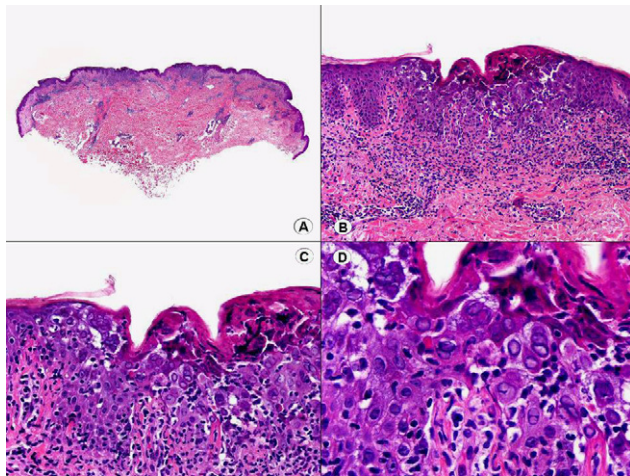


Figura 1 Histopatología de un herpes simple labial que muestra una ampolla intraepidérmica, con grados variables de necrosis epitelial. Las alteraciones más características se observan en los núcleos de los queratinocitos epidérmicos, que muestran una marginación periférica de la cromatina, que aparece pegada a la membrana nuclear y el resultado son queratinocitos de núcleo balonzado, en anillo y con aspecto de vidrio esmerilado. En el citoplasma de estos queratinocitos, la anomalía más precoz es la presencia de vacuolización. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

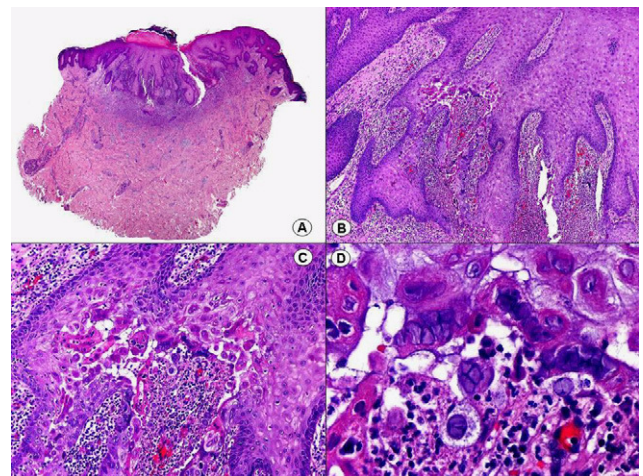


Figura 2 Histopatología de un herpes simple genital que muestra hallazgos similares a los de la figura anterior. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

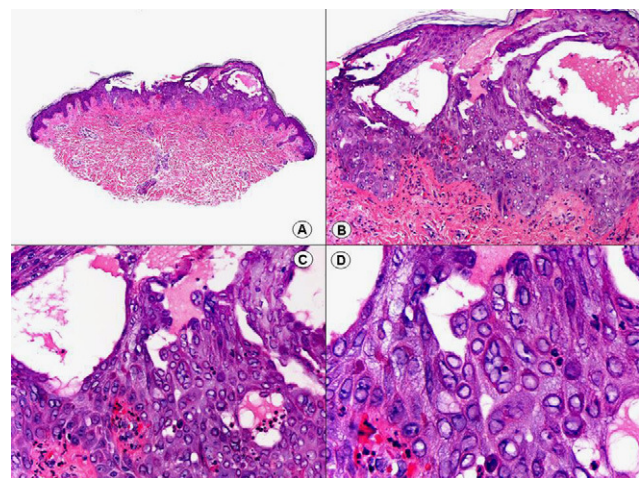


Figura 3 Histopatología de una varicela que muestra hallazgos indistinguibles a los que se observan en el herpes simple labial o genital. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

Tabla 1 Infecciones víricas cutáneas más frecuentes

Herpes virus
Herpes simple 1 y 2
Varicela y herpes zóster
Erupción variceliforme de Kaposi
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Herpes virus humano tipo 6
Herpes virus humano tipo 7
Herpes virus humano tipo 8
Parapoxvirus
Orf
Nódulo de los ordeñadores
Molusco contagioso
Papilomavirus
Verrugas
Hiperplasia epitelial focal de Heck
Papulosis bowenoide
Epidermodisplasia verruciforme
Parvovirus
Eritema infeccioso
Síndrome de púrpura en guantes y calcetines
Coxsackie
Enfermedad mano-pie-boca

estas vesículas intraepidérmicas es doble, ya que intervienen tanto la balonización de los queratinocitos como la degeneración reticular de la epidermis. La balonización de los queratinocitos es una anomalía citológica característica de las infecciones víricas y las células afectadas aparecen hinchadas y separadas de las células vecinas por la pérdida de sus puentes intercelulares. Este tipo de acantólisis se ha denominado acantólisis secundaria para diferenciarla de la acantólisis primaria, que aparece en enfermedades autoinmunes por anticuerpos antidesmosomas como el pénfigo y sus variantes. El citoplasma de las células balonizadas muestra una coloración eosinófila homogénea y es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas, que muestran las mismas anomalías nucleares anteriormente citadas y que son las que se observan en las muestras obtenidas por raspado para el citodiagnóstico de Tzanck.

La degeneración reticular es el resultado de la hinchazón o degeneración hidrópica progresiva de los queratinocitos epidérmicos, que aparecen grandes y claros, con solo algunos restos del citoplasma en la periferia de las células. A medida que esta hinchazón progresa, las células se van rompiendo, lo que contribuye a la formación de la vesícula intraepidérmica. A diferencia de la balonización, la degeneración reticular no es exclusiva de las infecciones víricas, ya que puede observarse también en las lesiones de dermatitis de contacto aguda. En general, la balonización de los queratinocitos es más evidente en los queratinocitos de la base de la vesícula, mientras que la degeneración reticular se observa con mayor intensidad en las áreas superficiales de la vesícula, así como en sus márgenes laterales.

En las biopsias de las lesiones herpéticas es más fácil observar las inclusiones intranucleares eosinófilas que en las

células obtenidas por raspado para el citodiagnóstico de Tzanck. Estas inclusiones son más evidentes en los núcleos de las células gigantes multinucleadas, sobre todo en las lesiones que ya tienen algunos días de evolución. Además de las células sueltas, con las características anomalías citopáticas en sus núcleos, en el interior de una vesícula herpética se suelen observar también neutrófilos y fibrina. Tanto en el herpes simple, como en la varicela y el herpes zóster, se han descrito hallazgos de vasculitis leucocitoclástica en la dermis superficial subyacente a las vesículas^{2,3} (fig. 4). En general, la inflamación dérmica acompañante es más marcada en el herpes simple que en el herpes zóster, y no es raro encontrar linfocitos atípicos en el infiltrado de un herpes simple⁴. En un estudio histopatológico reciente, se ha descrito que en algunos casos las infecciones cutáneas por virus herpes, tanto de virus herpes simple (VHS) como de virus varicela-zóster (VVZ), se puede observar un intenso infiltrado linfocitario simulando un linfoma cutáneo⁵ (figs. 5 A y B). El estudio inmunohistoquímico de este infiltrado demostró que estaba constituido predominantemente por linfocitos T, con un número variable de células que expresan CD30 y CD56, y en dos de estos casos se demostró por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la existencia de poblaciones monoclonales de linfocitos T, lo que aumenta la dificultad del diagnóstico diferencial histopatológico con un verdadero linfoma.

No es raro que en las lesiones de herpes zóster se produzca afectación del epitelio de la unidad foliculo-sebácea y recientemente se ha propuesto que la afectación exclusiva de la unidad foliculo-sebácea, con hallazgos citopáticos sutiles pero característicos confinados únicamente al epitelio del foliculo piloso y la glándula sebácea y sin participación epidérmica, constituye un hallazgo característico y específico de un herpes zóster inicial⁶ (fig. 6). Estos hallazgos histopatológicos sutiles constituyen el denominado herpes incógnito o foliculitis herpética⁷ y se producen antes de que se desarrollen las lesiones vesiculosas. Las células epiteliales de la vaina radicular externa y los sebocitos muestran balonización, núcleo en vidrio esmerilado, multinucleación o momificación como

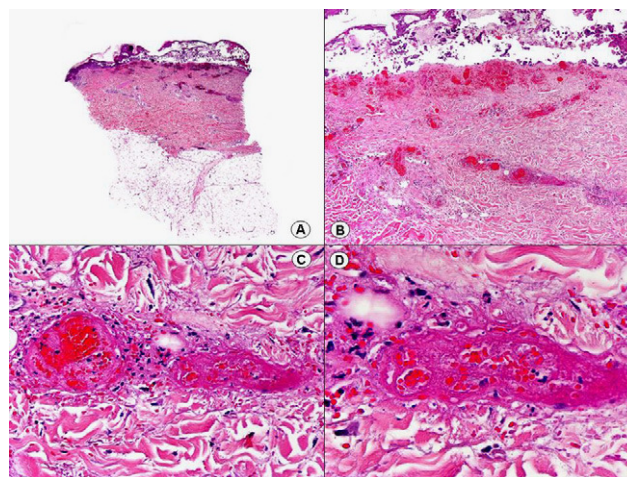


Figura 4 Histopatología de un herpes zóster que muestra una vasculitis leucocitoclástica en la dermis subyacente a la ampolla intraepidérmica. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x 400).

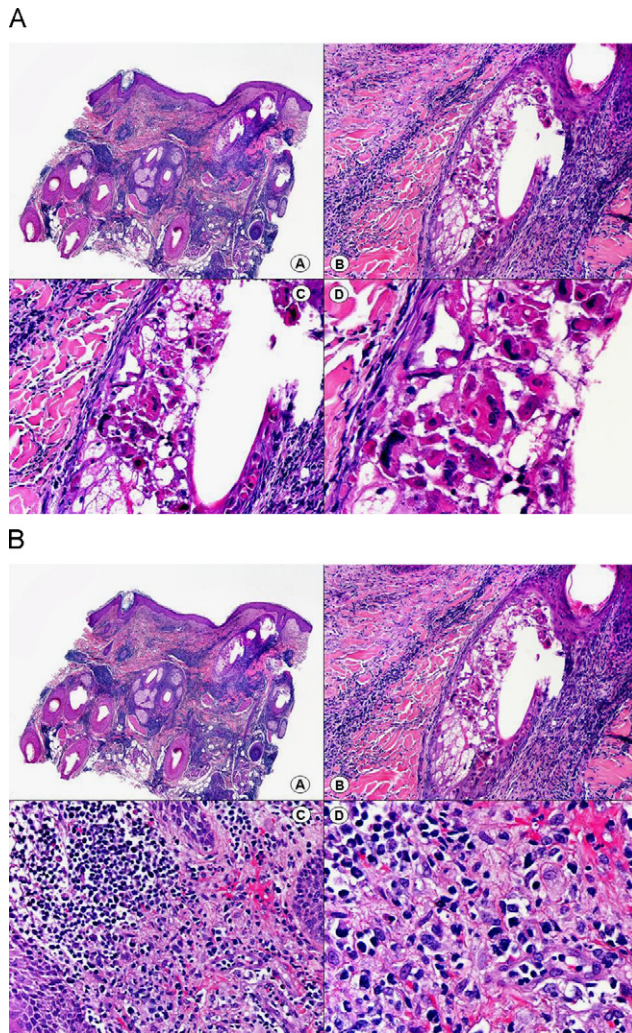


Figura 5 Histopatología de un pseudolinfoma desarrollado sobre una lesión de un herpes zóster. A) El epitelio del folículo piloso y la glándula sebácea muestran los cambios citopáticos típicos de infección herpética. B) Abundan los linfocitos atípicos y las figuras de mitosis en el infiltrado alrededor de la lesión. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

resultado remanente de la necrosis de los mismos secundaria a la infección por VVZ. Desde el punto de vista clínico estas lesiones consisten en pápulas eritematosas y dolorosas, sin evidencia de vesiculación, y sólo unos días después se desarrolla la erupción vesiculosa típica del herpes zóster. Más rara es la afectación del epitelio ecino, tanto de la porción secretora, como del conducto excretor dérmico o intraepidérmico⁸. A veces, las lesiones herpéticas del epitelio aneal no muestran hallazgos citológicos característicos en algunos de los cortes, y solo mediante la realización de cortes seriados se consigue demostrar la presencia de células gigantes multinucleadas con núcleo en vidrio esmerilado en el epitelio aneal. También se han descrito infecciones herpéticas por VVZ en las que estudios inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de antígeno viral en las fibras nerviosas de la dermis subyacentes a la vesícula herpética^{9,10}.

El diagnóstico diferencial histopatológico entre infecciones por VHS y VVZ puede establecerse mediante inmunohistoquímica. En la actualidad disponemos de anticuerpos monoclonales comercializados que van dirigidos específicamente contra antígenos del VHS1 (fig. 7), VHS2 (fig. 8) y VVZ (fig. 9)^{11,12}. Estos estudios inmunohistoquímicos demuestran una tinción difusa de los núcleos de las células infectadas, con una mayor intensidad de la periferia de los núcleos, coincidiendo con las células que muestran marginación periférica de su cromatina. Pero además, estos estudios han demostrado que los antígenos de estos virus están presentes no solo en la epidermis, sino también (más frecuentemente en infecciones por VVZ) en el epitelio del folículo piloso y la glándula sebácea, y en menor proporción en nervios y estructuras de la dermis, mientras que los antígenos del VHS se localizan preferentemente en los queratinocitos de la epidermis, afectando sólo en raras ocasiones la porción más superficial del infundíbulo folicular y nunca la glándula sebácea ni los nervios de la dermis.

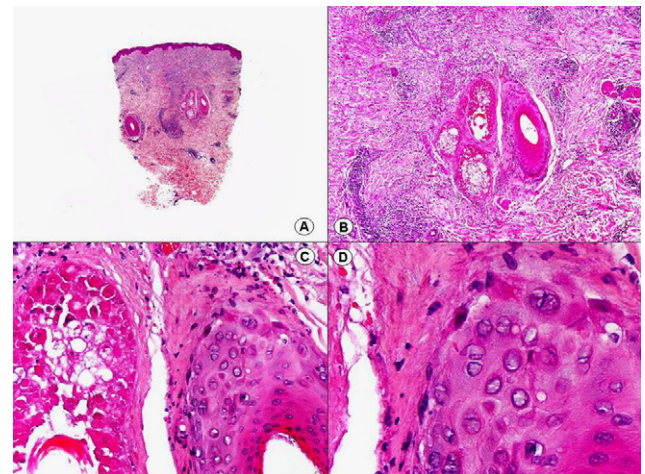


Figura 6 Histopatología de una lesión reciente de herpes zóster que muestra los cambios citopáticos típicos en el epitelio del folículo piloso y sin afectación epidérmica. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

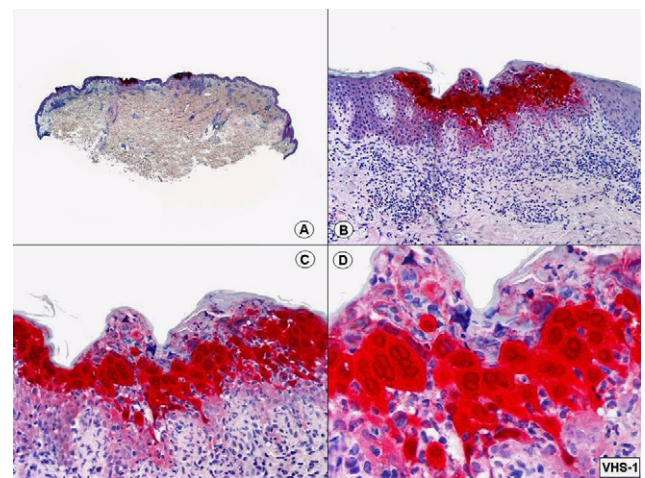


Figura 7 Inmuntinción para virus herpes simple (VHS)-1 de la lesión mostrada en la figura 1. (Inmunohistoquímica para VHS-1, A x10, B x40, C x200, D x400).

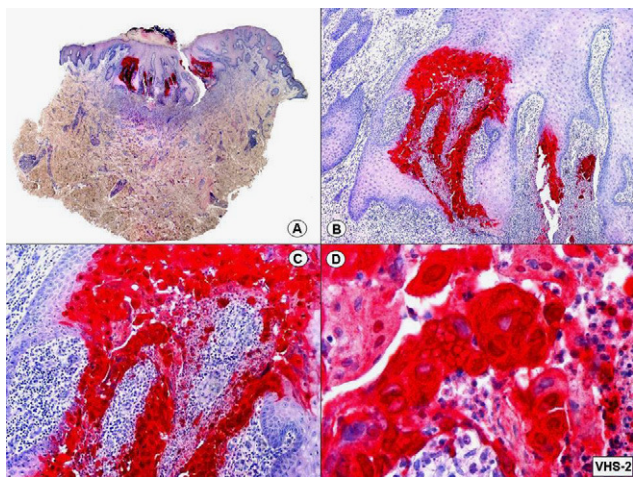


Figura 8 Inmunotinción para virus herpes simple (VHS)-2 de la lesión mostrada en la figura 2. (Inmunohistoquímica para VHS-2, A x10, B x40, C x200, D x400).

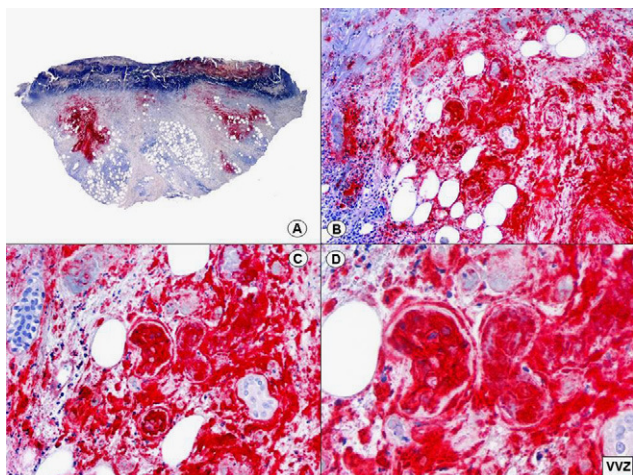


Figura 9 Inmunohistoquímica para virus varicela-zóster (VVZ) de una lesión de herpes zóster que muestra positividad en el epitelio del folículo piloso y de las glándulas ecrinas. (Inmunohistoquímica para VVZ, A x10, B x40, C x200, D x400).

Basándose en estos estudios inmunohistoquímicos y mediante la demostración de antígenos virales en las distintas estructuras cutáneas, se ha podido establecer que la secuencia de la reactivación de un herpes zóster es la siguiente: en fases iniciales y desde un ganglio raquídeo dorsal, el VVZ viaja a los nervios sensitivos de la dermis y a los dendrocitos perineurales (un hallazgo que no se observa en las lesiones de varicela) y a través de estos nervios sensitivos el virus alcanza las unidades folículo-sebáceas, que están ricamente inervadas y constituyen la primera estructura epitelial infectada. Desde esta localización folículo-sebácea la infección se extiende secundariamente a los queratinocitos de la epidermis. En otras palabras, la afectación folículo-sebácea constituye un hallazgo histopatológico de lesiones eritematosas incipientes, mientras que la afectación epidérmica con vesiculación se observa ya en lesiones completamente desarrolladas. Dentro

del folículo piloso infectado por VVZ, los hallazgos citopáticos más llamativos se observan en los queratinocitos de la vaina radicular externa del istmo y en su conexión con la glándula sebácea, y son mucho menos llamativos en el epitelio del infundíbulo y del segmento inferior. Parece ser que esto es debido a que el VVZ muestra predilección por migrar a través de fibras nerviosas sensitivas mielinizadas que inervan el istmo folicular y no tiene apetencia por fibras nerviosas sensitivas no mielinizadas que inervan la epidermis⁶.

Finalmente, se ha descrito una larga serie de procesos cutáneos que se han desarrollado sobre cicatrices de herpes zóster¹³⁻⁵¹ (tabla 2). Estas lesiones que se desarrollan sobre las cicatrices de un herpes zóster pueden aparecer inmediatamente después de que el proceso vesiculoso se resuelva o bastante tiempo después. La patogenia es desconocida, y se han propuesto mecanismos de hipersensibilidad tipo II o IV y un fenómeno de Koebner como posibles factores desencadenantes. Se han obtenido resultados variables en las investigaciones encaminadas a tratar de demostrar la presencia de material genético del VVZ en estas lesiones desarrolladas sobre cicatrices de herpes zóster. Probablemente esta disparidad de resultados guarda relación con el intervalo de tiempo entre el episodio agudo y el desarrollo de lesiones secundarias sobre las cicatrices, y es más probable obtener resultados positivos en

Tabla 2 Lesiones que se han desarrollado sobre cicatrices cutáneas de herpes zóster

Comedones ¹³
Xantomas ¹⁴
Granuloma anular ¹⁵⁻²⁸
Granuloma sarcoideo ^{16,29}
Granuloma tuberculoide ³⁰
Vasculitis granulomatosa ^{16,31}
Dermatitis granulomatosa inclasificable ¹⁶
Tiña ³²
Erupción acneiforme ³³
Forunculosis ³⁴
Dermatitis de contacto ³⁴
Degeneración elastótica nodular ³⁵
Seudolinfoma ¹⁶
Psoriasis ³⁶
Liquen plano ^{16,37,38}
Morfea ^{39,40}
Reacción injerto contra huésped liquenoide ⁴¹
Dermatosis eosinofílica ⁴²
Colagenosis perforante reactiva ^{43,44}
Linfoma ⁴⁵
Leucemia ⁴⁶
Sarcoma de Kaposi ⁴⁷
Angiosarcoma ⁴⁸
Carcinoma basocelular ⁴⁹
Carcinoma espinocelular ⁴⁹
Metástasis cutáneas de carcinoma visceral ⁵⁰
Liquen escleroso y atrófico ¹⁶
Enfermedad de Rosai-Dorfman ¹⁶
Foliculitis granulomatosa ¹⁶
Urticaria crónica localizada ⁵¹

lesiones recientes que en lesiones de largo tiempo de evolución.

Histopatología de las infecciones cutáneas por citomegalovirus

Los hallazgos más característicos de la infección por citomegalovirus (CMV) se observan en las células endoteliales de los vasos de la dermis, ya que el núcleo de estas células muestra grandes inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas de un halo claro⁵² (fig. 10). Es frecuente también observar infiltración neutrofílica de las paredes de los vasos afectados, aunque no es habitual que exista una vasculitis leucocitoclástica incuestionable⁵³. También se han descrito, aunque más raras que en las células endoteliales, las inclusiones intranucleares características de la infección por CMV en los fibroblastos y macrófagos, así como en el epitelio de los conductos ecrinos⁵⁴. En las infecciones congénitas por CMV puede observarse hematopoyesis extramedular en la piel⁵⁵.

La presencia de CMV en las lesiones cutáneas puede confirmarse por técnicas inmunohistoquímicas^{56,57} o de PCR⁵⁸.

Histopatología de las infecciones cutáneas por el virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus gamma-herpes virus (HHV-4) que produce la mononucleosis infecciosa, la leucoplasia vellosa en pacientes con sida, diversos procesos linfoproliferativos y el carcinoma linfoepitelial nasofaríngeo. Desde el punto de vista dermatológico, también es frecuente observar una erupción máculo-papulosa en pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina debida a anticuerpos de tipo IgG o IgM contra penicilina y no a anticuerpos anti IgE, como sucede en la reacción de hipersensibilidad a penicilina. Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos en esta erupción cutánea son

inespecíficos, observándose espongiosis epidérmica y un infiltrado linfocitario perivascular superficial.

Respecto a la leucoplasia vellosa de los bordes laterales de la lengua, se observa acantosis con paraqueratosis, queratinocitos grandes y pálidos, especialmente en los estratos superficiales del epitelio, y distintos tipos de inclusiones intranucleares.

Histopatología de las infecciones cutáneas por virus herpes 6 y herpes 7

Estos virus son virus gamma-herpes. El virus herpes 6 (HHV-6) produce el exantema súbito, también denominado *roseola infantum* o sexta enfermedad, mientras que el virus herpes 7 (HHV-7) se ha relacionado con una reactivación de exantema súbito por HHV-6 y con algunos casos de pitiriasis rosada de Gibert.

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos de estas erupciones cutáneas son inespecíficos, observándose espongiosis epidérmica, a veces discreta degeneración vacuolar de la hilera basal de la epidermis y un infiltrado linfocitario perivascular superficial, como en otros exantemas víricos.

Histopatología del sarcoma de Kaposi

En la actualidad está demostrado que el virus herpes tipo 8 (HHV-8) está etiológicamente relacionado con todas las variantes epidemiológicas de sarcoma de Kaposi⁵⁹⁻⁶¹.

Las lesiones iniciales o en parche de sarcoma de Kaposi se caracterizan por mostrar hallazgos histopatológicos poco llamativos, que pueden confundirse con los de un proceso inflamatorio⁶². A pequeño aumento, estas lesiones muestran un discreto infiltrado inflamatorio superficial y profundo de células mononucleares dispuestas perivascularmente, y un incremento de espacios vasculares de morfología irregular y luz estrecha en forma de grieta y tapizados por células endoteliales aplanadas que aparecen salpicados por todo el espesor de la dermis (fig. 11). Estos espacios vasculares

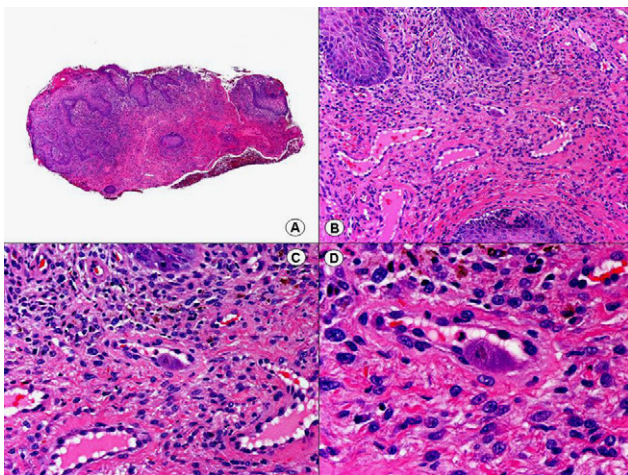


Figura 10 Histopatología de una lesión genital por citomegalovirus que muestra las típicas inclusiones en las células endoteliales. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

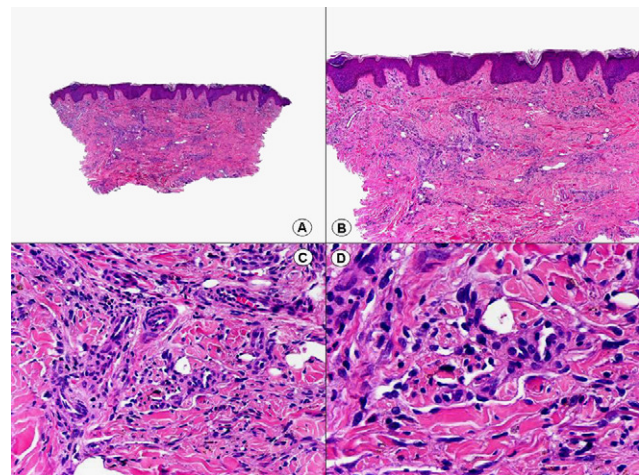


Figura 11 Histopatología de una lesión en parche de sarcoma de Kaposi que muestra células fusiformes disecando los haces de colágeno de la dermis. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

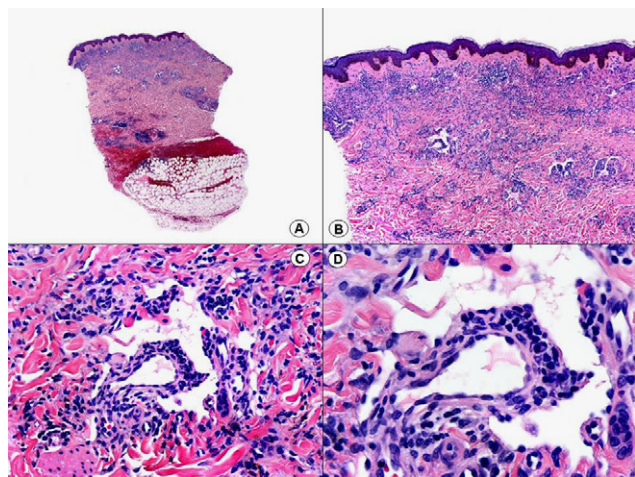


Figura 12 Histopatología de una lesión en placa de sarcoma de Kaposi que muestra el «signo del promontorio». Destaca la presencia de alguna célula plasmática en el infiltrado. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

irregulares y de pared fina tienden a disponerse rodeando las estructuras vasculares, nerviosas y anexas preexistentes en la dermis, y cuando disecan alrededor de los capilares preexistentes determinan la formación del denominado «signo del promontorio»⁶³ (fig. 12). El infiltrado inflamatorio que salpica la lesión está constituido predominantemente por linfocitos y células plasmáticas, y estas últimas constituyen un hallazgo que debe hacer sospechar sarcoma de Kaposi en toda lesión vascular incipiente constituida por vasos irregulares de pared fina⁶³. En casos raros, los vasos neoformados pueden agruparse en lóbulos y entonces la lesión recuerda a un pequeño hemangioma. Otro hallazgo característico de las lesiones iniciales de sarcoma de Kaposi lo constituye la presencia de células endoteliales necróticas salpicadas, que pueden observarse tanto con microscopio óptico⁶⁴ como con el microscopio electrónico⁶⁵. Con frecuencia se observan también abundantes hemosiderófagos salpicados por el estroma de la lesión. Estos hallazgos histopatológicos que caracterizan las lesiones iniciales del sarcoma de Kaposi se han descrito también en áreas de piel aparentemente normal de pacientes con sarcoma de Kaposi en otra localización, lo que apoya la idea de que el sarcoma de Kaposi es un proceso generalizado y difuso desde su comienzo^{66,67}.

Las lesiones en placa tienden a afectar todo el espesor de la dermis y con frecuencia se extienden a las áreas superficiales del tejido celular subcutáneo. En este estadio se observa un incremento de células fusiformes dispuestas en fascículos entre los haces de colágeno de la dermis y alrededor de espacios vasculares neoformados. Estas células fusiformes delimitan también espacios vasculares irregulares con morfología de grieta o pequeñas luces que contienen un único hematíe en su interior. Habitualmente no se observa atipia citológica y el número de mitosis es muy escaso.

Cuando el número de células fusiformes se incrementa, las lesiones de sarcoma de Kaposi se transforman en nódulos. Entonces las células fusiformes aparecen agrupadas en fascículos interconectados con hematíes salpicados en los

intersticios intercelulares (fig. 13). En estos nódulos el grado de pleomorfismo y atipia citológica es mayor y ya pueden observarse algunas figuras de mitosis, aunque no suelen ser muy numerosas. Sin embargo, en algunos casos raros, y especialmente en la variante africana del proceso, pueden observarse lesiones constituidas por células fusiformes muy atípicas y con numerosas figuras de mitosis. Un hallazgo histopatológico bastante característico, aunque no absolutamente específico de las lesiones de sarcoma de Kaposi, consiste en la presencia de los denominados glóbulos hialinos que, aunque son más frecuentes en lesiones en placa o en nódulos, pueden observarse en cualquier fase de la enfermedad. Estos glóbulos hialinos son PAS positivos y diastasa resistentes y consisten en esferas eosinófilas que miden entre 1 – 10 μm de diámetro, y que se localizan tanto intra como extracelularmente. Parece ser que estos glóbulos hialinos representan hematíes degenerados que han sido fagocitados y se encuentran incluidos en los fagolisosomas de las células neoplásicas^{68,69}. De todas formas, estos glóbulos hialinos no deben considerarse como exclusivos del sarcoma de Kaposi, ya que se han descrito también en otras proliferaciones vasculares, incluyendo angiosarcomas, granulomas piógenos o tejido de granulación⁶⁹.

En algunos casos raros, las lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi muestran una apariencia clínica ampollosa, y entonces los hallazgos histopatológicos recuerdan a los de un linfangioma, ya que la lesión aparece constituida por vasos irregulares de pared fina, tapizada por una hilera discontinua de células endoteliales aplanadas, y no se observan hematíes ni en el interior de las luces vasculares ni extravasados en el estroma^{70,71} (fig. 14). La ausencia de depósitos de hemosiderina y la escasez de células fusiformes son hallazgos que también contribuyen a la apariencia linfangiomatosa de estas lesiones. Este patrón linfangiomatoso puede observarse focalmente en lesiones por otro lado típicas de sarcoma de Kaposi; de hecho, nosotros hemos observado pacientes con sarcoma de Kaposi clásico en los que algunas lesiones mostraban un patrón linfangiomatoso, y otras lesiones del mismo paciente correspondían a lesiones típicas de sarcoma de Kaposi con

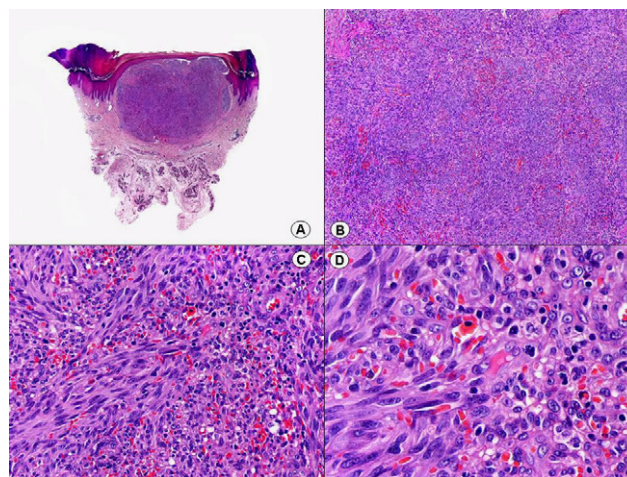


Figura 13 Histopatología de una lesión nodular de sarcoma de Kaposi que muestra un nódulo sólido constituido por células fusiformes con algún hematíe entre ellas. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

numerosos hematíes extravasados y abundantes depósitos de hemosiderina. Se ha postulado que el linfedema crónico o el antecedente de radioterapia en la zona afectada pueden ser factores que favorezcan el desarrollo de lesiones de sarcoma de Kaposi con un patrón histopatológico que recuerda al de un linfangioma.

Desde el punto de vista histogenético, las evidencias en el momento actual indican que el sarcoma de Kaposi es una lesión que resulta de una proliferación de células endoteliales de naturaleza linfática, ya que se ha demostrado desde el punto de vista inmunohistoquímico que las células proliferantes expresan los nuevos marcadores linfáticos del receptor 3 del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGFR-3), la podoplanina, el Lyve 1 y el Prox-1⁷²⁻⁷⁵. Inmunohistoquímicamente también puede demostrarse la presencia de material genómico del HHV-8 en los núcleos de

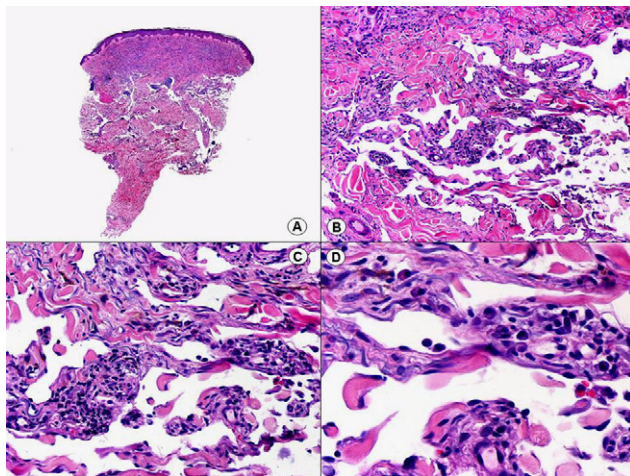


Figura 14 Histopatología de la denominada variante «linfangiomatosa» de sarcoma de Kaposi que muestra vasos irregulares de apariencia linfática disecando los haces de colágeno de la dermis reticular. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

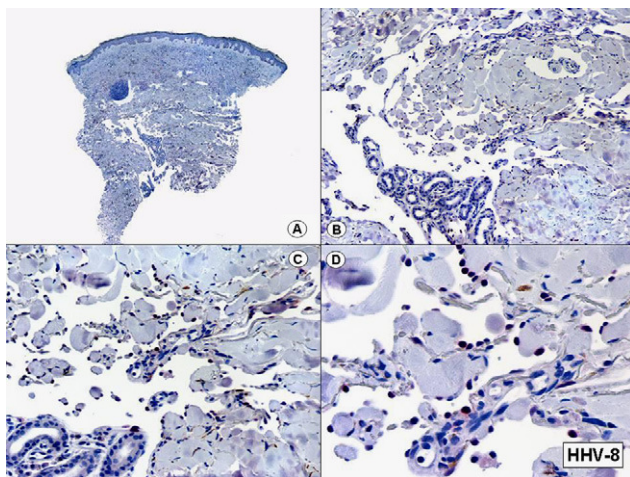


Figura 15 Inmunohistoquímica para el herpes virus 8 (HHV8) de la denominada variante «linfangiomatosa» de sarcoma de Kaposi que muestra positividad en algunos de los núcleos de las células neoplásicas. (Inmunohistoquímica para el HHV8, A x10, B x40, C x200, D x400).

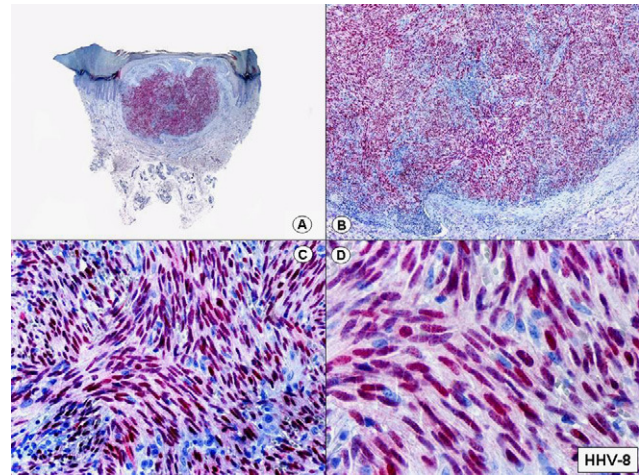


Figura 16 Inmunohistoquímica para el herpes virus 8 (HHV8) de una lesión nodular de sarcoma de Kaposi que muestra positividad de los núcleos de la mayoría de las células neoplásicas. (Inmunohistoquímica para el HHV8, A x10, B x40, C x200, D x400).

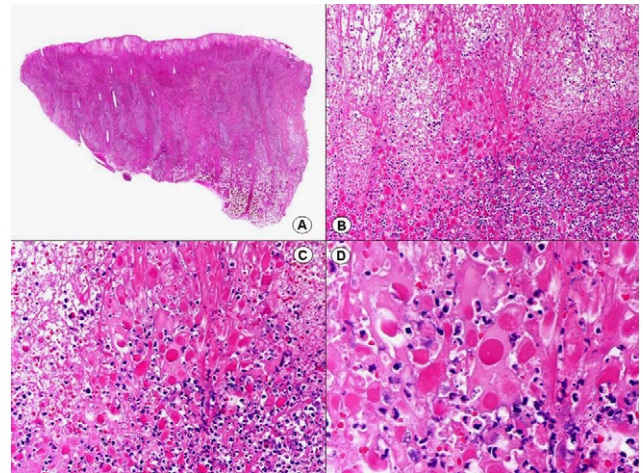


Figura 17 Histopatología de una lesión de orf que muestra abundantes cuerpos de inclusión eosinófilos en las células del epitelio epidérmico. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

las células proliferantes en las lesiones de sarcoma de Kaposi en todas sus variantes epidemiológicas y desde las fases más iniciales del proceso⁷⁶ (figs. 15 y 16).

Histopatología del orf, del nódulo de los ordeñadores y del molusco contagioso

Las infecciones cutáneas por parapoxvirus también muestran una histopatología característica.

En el caso del orf se observa acantosis irregular con grandes queratinocitos de citoplasma amplio y pálido por balonización de las células, especialmente en las capas más superficiales de la dermis⁷⁷ (fig. 17). Es frecuente observar inclusiones citoplasmáticas eosinófilas⁷⁸ y a veces el daño epitelial es más intenso, observándose la denominada

«degeneración esponjiforme» de la epidermis y el epitelio de los folículos pilosos, que consiste en una intensa vacuolización de sus células epiteliales con gránulos eosinófilos de distintos tamaños⁷⁸. En la dermis se observa una llamativa proliferación de vasos sanguíneos, que a veces es tan intensa que puede simular un hemangioma, y un infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas⁷⁹. A veces se observan también linfocitos atípicos CD30 positivos⁸⁰, que no deberán confundirse con un linfoma anaplásico de células grandes CD30 positivo primario cutáneo.

El nódulo de los ordeñadores muestra una histopatología muy similar a la del orf, aunque en este caso es menos frecuente observar la afectación de todo el espesor de la epidermis como sucede en las lesiones del orf^{78,81} (fig. 18).

Las lesiones de molusco contagioso muestran lóbulos de epitelio abiertos a la superficie cutánea que penetran en la dermis⁸² (fig. 19). Es muy frecuente la afectación del

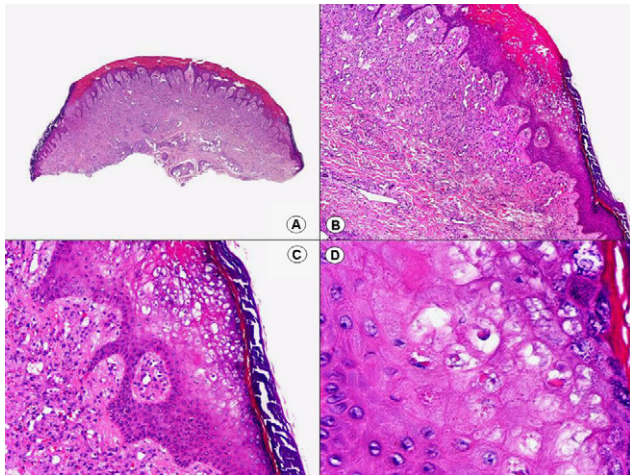


Figura 18 Histopatología de un nódulo de los ordeñadores que muestra balonización de los queratinocitos epidérmicos y cuerpos de inclusión. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

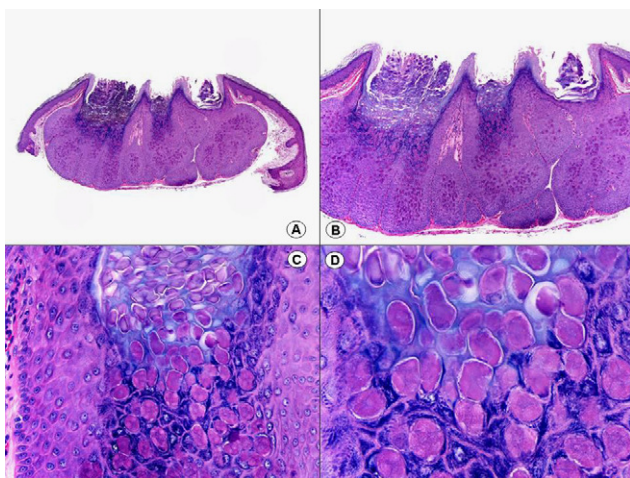


Figura 19 Histopatología del molusco contagioso que muestra los típicos cuerpos de inclusión. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

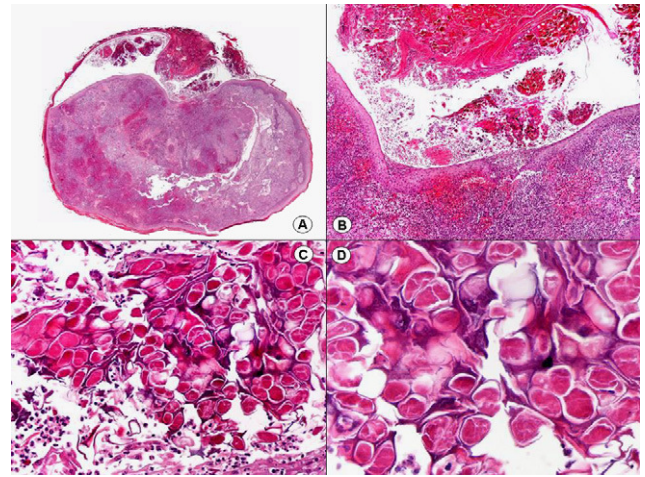


Figura 20 Histopatología de un pseudolinfoma asociado a un molusco contagioso. Se observan los típicos cuerpos de inclusión. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

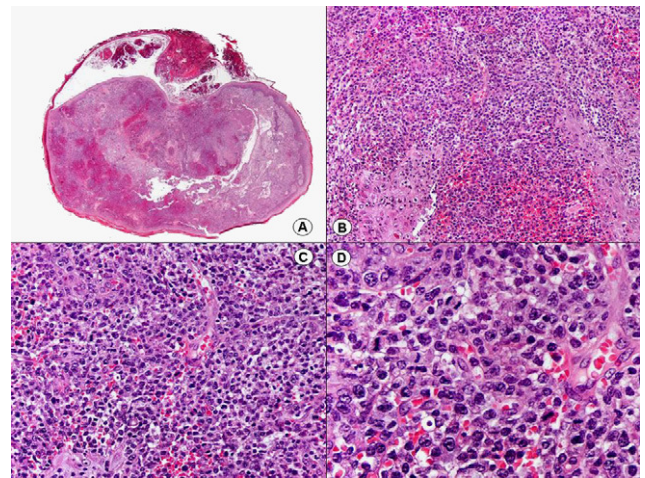


Figura 21 Histopatología de un pseudolinfoma asociado a un molusco contagioso. Se observan linfocitos atípicos y numerosas figuras de mitosis en el infiltrado que rodea la lesión. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

epitelio de los infundíbulos foliculares y en estos casos las lesiones pueden mostrar una configuración quística^{82,83}. En el citoplasma de muchos de los queratinocitos se observan los característicos cuerpos de inclusión, que aumentan de tamaño desde las capas basales a las más superficiales de la epidermis y también aumentan su grado de basofilia a medida que ascienden. En la dermis subyacente se observa un escaso infiltrado inflamatorio, aunque se han descrito también casos de un intenso infiltrado linfocitario que puede simular una infiltración leucémica⁸⁴ de la piel o un linfoma cutáneo CD30 positivo^{85,86} (figs. 20 y 21).

Histopatología de las verrugas víricas

Las infecciones cutáneas por el virus del papiloma humano muestran hallazgos histopatológicos diferentes dependiendo de la variante clínica de que se trate.

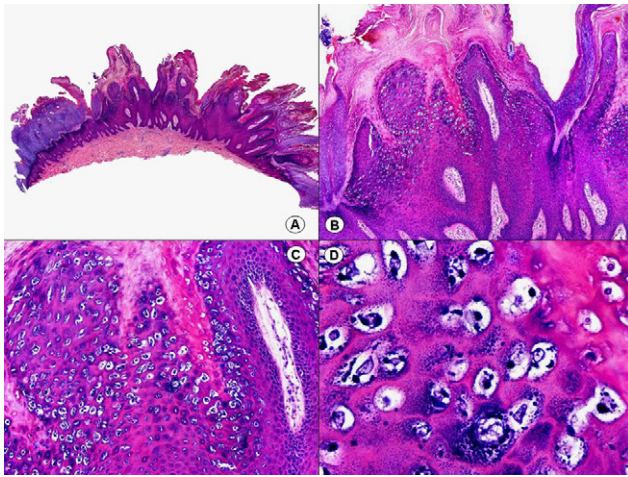


Figura 22 Histopatología de una verruga vulgar que muestra papilomatosis y coilocitos. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

La verruga vulgar presenta un patrón histopatológico que comparte con la verruga filiforme y con la verruga plantar en mosaico. Desde el punto de vista estructural, la lesión se caracteriza por una papilomatosis con acantosis e hiperqueratosis, con columnas de paraqueratosis que asientan sobre los extremos puntiagudos de la papilomatosis⁸⁷ (fig. 22). Esta papilomatosis tiene una configuración radial, con confluencia de las crestas epidérmicas subyacentes hacia un punto en el centro de la lesión. A mayor aumento se evidencia la presencia de células vacuoladas, con un núcleo pequeño e hiper cromático rodeado de un halo claro y un citoplasma pálido y carente de gránulos de queratohialina. Estas células vacuoladas son más evidentes en las elevaciones papilomatosas del estrato granuloso. En la capa córnea se continúan con columnas de paraqueratosis, cuyas células presentan un núcleo más redondeado en comparación con el que presentan otras formas de paraqueratosis. En las depresiones del estrato granuloso se observan células granulosas con acumulación y desestructuración de los gránulos de queratohialina, que aparecen toscos y gruesos y con características tincionales variables. Todos estos hallazgos histopatológicos son menos evidentes o están ausentes en verrugas de largo tiempo de evolución, pero se pueden detectar con facilidad en verrugas recientes.

Las verrugas filiformes muestran hallazgos similares a los previamente descritos de las verrugas vulgares, con la salvedad de que la hiperqueratosis y la papilomatosis suelen ser más intensas y los capilares dilatados de la dermis papilar se alternan con pequeñas áreas de hemorragia.

Las verrugas planas presentan hiperqueratosis y acantosis como todas las verrugas víricas, pero la papilomatosis y la paraqueratosis suelen estar ausentes. Lo más característico de esta variante de verruga es el engrosamiento de la capa granulosa donde sus células, que son de un tamaño superior a lo normal, muestran un citoplasma vacuolado y un núcleo de localización central, pequeño y basófilo (fig. 23). En la capa córnea persiste esta vacuolización entre los corneocitos.

Respecto a las verrugas plantares, las lesiones en mosaico muestran una histopatología similar a la de las verrugas

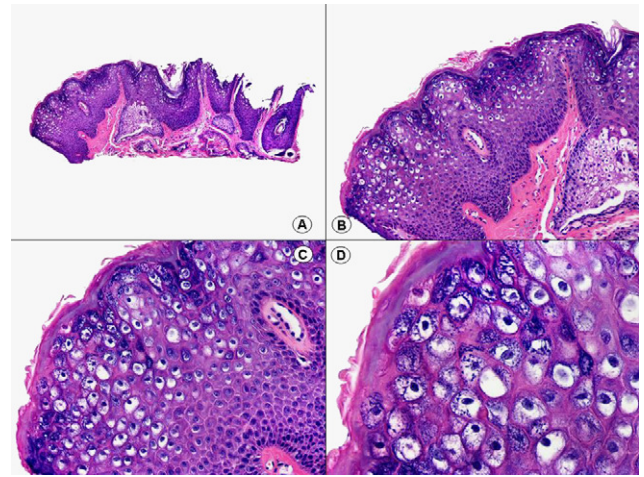


Figura 23 Histopatología de una verruga plana que muestra intensa vacuolización de los queratinocitos de las capas altas de la epidermis. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

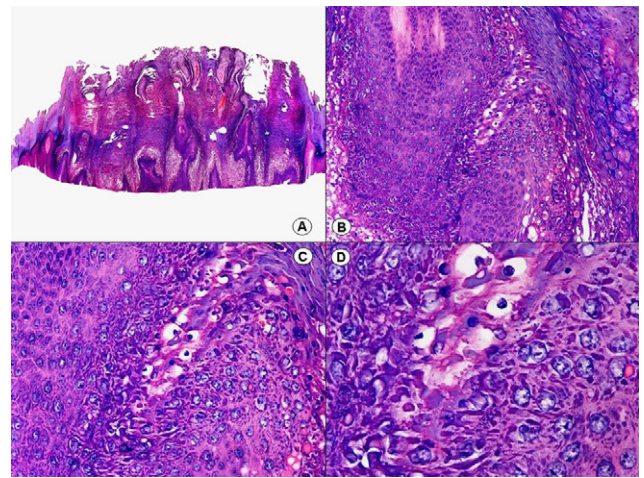


Figura 24 Histopatología de una verruga plantar tipo mirmecia que muestra en todo el espesor de la epidermis numerosos gránulos eosinófilos intracitoplasmáticos que aumentan de tamaño a medida que ascienden a estratos superiores, donde pueden unirse para formar cuerpos de inclusión, de coloración homogénea y morfología irregular. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

vulgares. En cambio, las verrugas plantares tipo mirmecia tienen unas características histopatológicas propias⁸⁷⁻⁸⁹. En todo el espesor de la epidermis se observan numerosos gránulos eosinófilos intracitoplasmáticos que aumentan de tamaño a medida que ascienden a estratos superiores, donde pueden unirse para formar cuerpos de inclusión, de coloración homogénea y morfología irregular (fig. 24). Estos cuerpos de inclusión engloban al núcleo de las células o están separados de él por un halo claro irregular. A diferencia de lo que ocurre en las lesiones de molusco contagioso, el núcleo de las células de las lesiones de mirmecia no está desplazado por las inclusiones citoplasmáticas. Estas anomalías persisten también en los corneocitos de la capa córnea.

Los condilomas acuminados presentan una marcada acantosis y papilomatosis, pero carecen de hiperqueratosis o ésta es muy discreta (fig. 25). A diferencia de lo que sucede en las verrugas de otras localizaciones, las verrugas anogenitales muestran una coloración más basófila del epitelio acantósico y un número considerable de mitosis⁹⁰. Existen también células vacuolizadas. Hay que tener en cuenta que las células normales del epitelio de las mucosas son habitualmente vacuolizadas pero, a diferencia de éstas, en las verrugas anogenitales las células vacuolizadas se extienden también hasta los estratos inferiores de la epidermis. El condiloma gigante de Buschke-Löwenstein es un carcinoma verrugoso de localización genital, con histopatología similar a la de otros carcinomas verrugosos⁹¹ (fig. 26).

La papulosis bowenoide muestra una histopatología que puede ser indistinguible de la de la enfermedad de Bowen, aunque clásicamente se dice que los hallazgos de atipia y

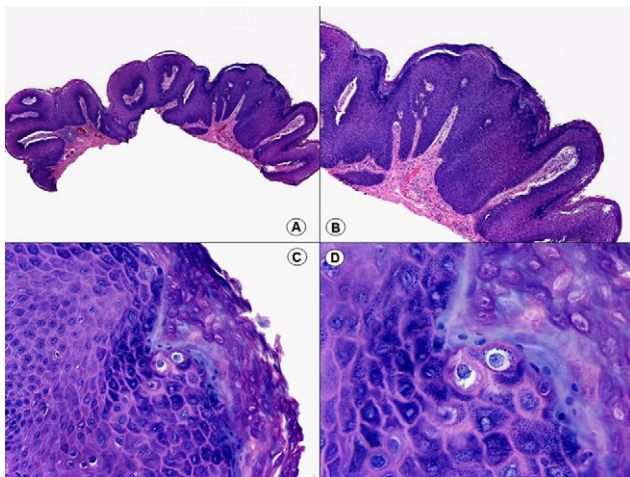


Figura 25 Histopatología de un condiloma acuminado que muestra un epitelio más basófilo que el de otras verrugas vulgares y escasos coilocitos. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

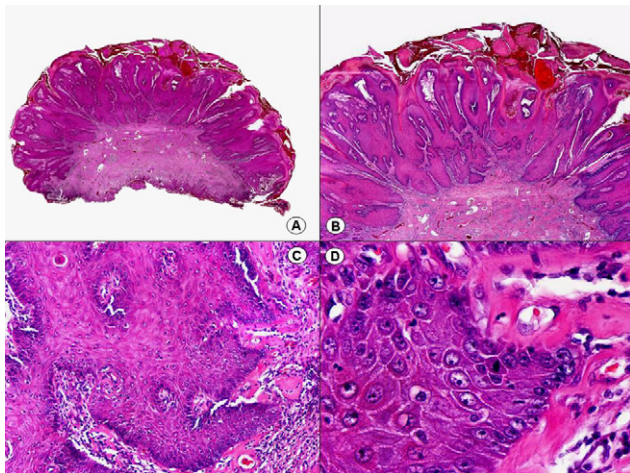


Figura 26 Histopatología del condiloma gigante de Buschke-Löwenstein que muestra una arquitectura exo-endofítica y la citología de un carcinoma verrugoso. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

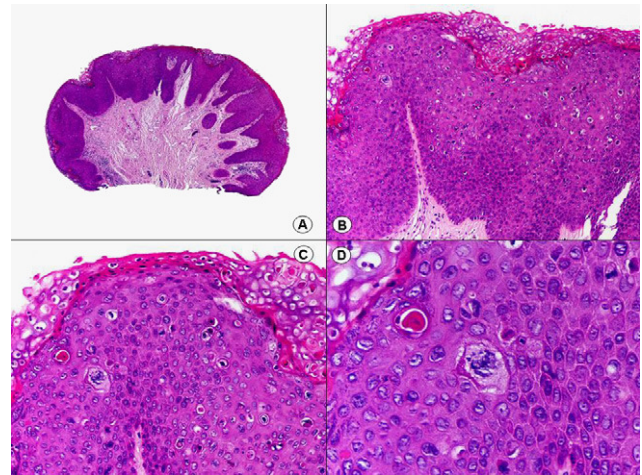


Figura 27 Histopatología de una lesión de papulosis bowenoide que muestra hallazgos de atipia y displasia intraepidérmica más focales que los de la enfermedad de Bowen, sin afectar a todo el espesor de la epidermis. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

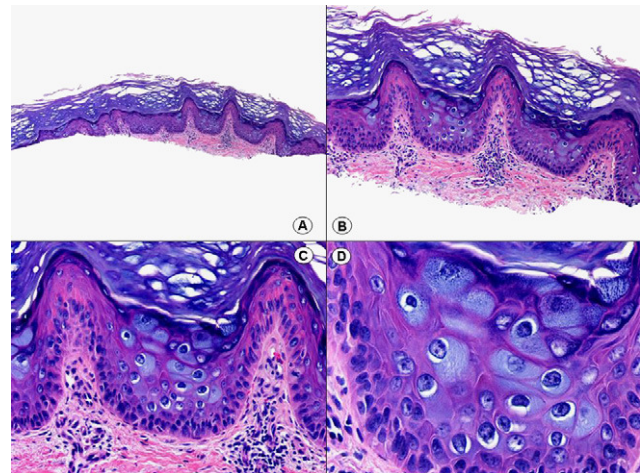


Figura 28 Histopatología de la epidermodisplasia verruciforme que muestra queratinocitos de gran tamaño, hinchados, con morfología irregular y con un citoplasma amplio de coloración basófila. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

displasia intraepidérmica son más focales, sin afectar a todo el espesor de la epidermis^{92,93} (fig. 27). Otros hallazgos más frecuentes en la papulosis bowenoide que en la enfermedad de Bowen son la presencia de células gigantes multinucleadas monstruosas, mayor vacuolización citoplasmática y la existencia de una capa granulosa bien desarrollada y que no muestra células atípicas.

Las lesiones de epidermodisplasia verruciforme muestran una histopatología muy similar a la de las verrugas planas, aunque la presencia de células vacuolizadas puede observarse también en los estratos inferiores de la epidermis⁹⁴. Clásicamente se describen una serie de alteraciones citológicas en las lesiones de epidermodisplasia verruciforme que incluyen queratinocitos de gran tamaño, hinchados, con morfología irregular y con un citoplasma amplio de coloración basófila⁹⁵ (fig. 28), que para algunos autores es

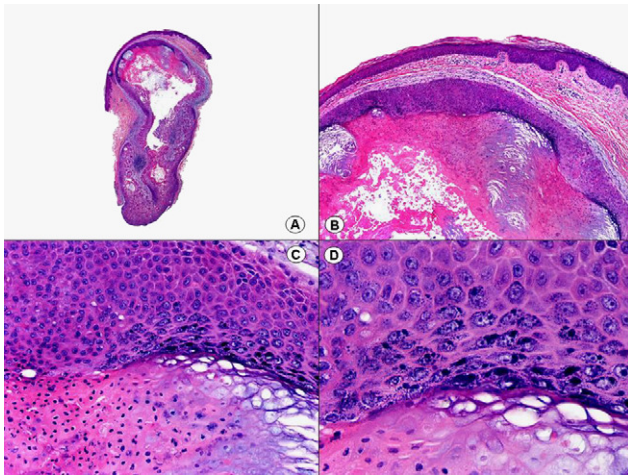


Figura 29 Histopatología de un quiste verrugoso que muestra una pared epitelial con un borde luminal papilomatoso, con acantosis en la que destaca la hipergranulosis con gránulos de queratohialina toscos, gruesos y de morfología irregular. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

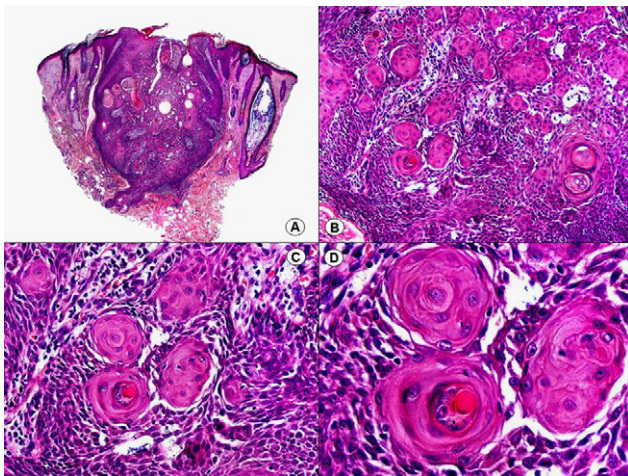


Figura 30 Histopatología de una queratosis folicular invertida que muestra una lesión endofítica con la arquitectura general de una verruga vulgar y la presencia de abundantes remolinos escamosos salpicando un epitelio escamoso. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

un marcador citopatológico de infección por papilomavirus en pacientes inmunodeprimidos.

El quiste verrugoso muestra una pared epitelial con un borde luminal papilomatoso, con acantosis en la que destaca la hipergranulosis con gránulos de queratohialina toscos, gruesos y de morfología irregular⁹⁶ (fig. 29).

La queratosis folicular invertida muestra la arquitectura general de una verruga vulgar, pero con un crecimiento más endofítico que exofítico y con la peculiaridad de la presencia de abundantes remolinos escamosos salpicando un epitelio escamoso que deriva de una hiperplasia de infundíbulos foliculares⁹⁷ (fig. 30). Habitualmente la lesión está cubierta por una hiperqueratosis ortoqueratósica, pero como en otras variantes histopatológicas de verruga vulgar, no es raro encontrar columnas de paraqueratosis emanando

verticalmente sobre las puntas de las papilas dérmicas. La capa granulosa suele estar engrosada, al menos focalmente, y no es raro observar gruesos gránulos de queratohialina, mientras que en la dermis subyacente destacan unos capilares congestivos y tortuosos con abundantes hematíes en su luz, que suelen ocupar el vértice de las papilas dérmicas, así como un infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos y dispuesto perivascularmente. No existe unanimidad respecto al origen de los denominados remolinos escamosos que se observan en el espesor de los lóbulos epiteliales de las lesiones de queratosis folicular invertida, aunque cortes seriados de estas estructuras demuestran en muchos casos su continuidad con una glándula sebácea adyacente, por lo que podría tratarse de conductos sebáceos hiperplásicos atrapados en el interior de la lesión que desarrollan una metaplasia escamosa en su interior. De todas formas, estos remolinos escamosos no son exclusivos de la queratosis folicular invertida, ya que también pueden observarse con relativa frecuencia en queratosis seborreicas irritadas y, de forma episódica, en queratoacantomas.

El tricolemoma muestra la arquitectura general de una verruga vulgar y la lesión a pequeño aumento aparece constituida por uno o más infundíbulos foliculares hiperplásicos, cuyo epitelio muestra una diferenciación similar a la vaina radicular externa del segmento inferior de un folículo piloso anágeno. El proceso afecta generalmente a varios infundíbulos foliculares contiguos. La mayoría de las lesiones tiene un doble componente, exo y endofítico, y en general adopta una disposición vertical. La superficie de la lesión es discretamente papilomatosa o marcadamente verrugosa. No es raro observar focos de hipergranulosis en los valles de las papilas de la superficie de la lesión, mientras que los vértices de estas papilas están cubiertos por columnas de paraqueratosis, hallazgos que recuerdan mucho a los observados en las verrugas vulgares^{98,99}. A

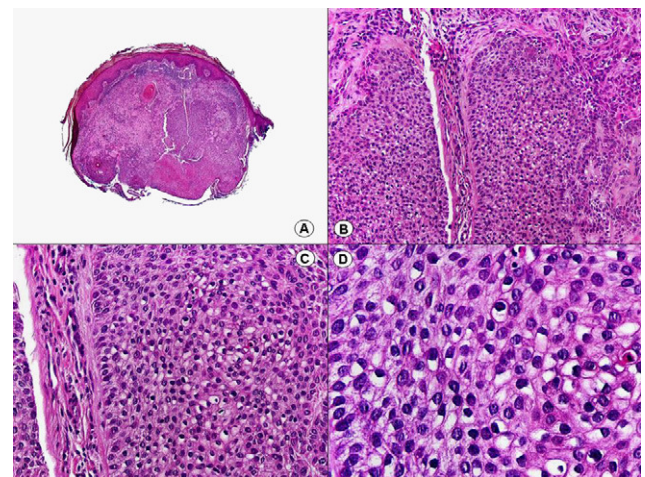


Figura 31 Histopatología de un tricolemoma constituido por lóbulos epiteliales sólidos de células claras monomorfas, con un citoplasma eosinófilo pálido u ópticamente vacío debido a su abundante contenido en glucógeno y un núcleo de pequeño tamaño, vesiculoso, redondeado y situado excéntricamente. En muchas áreas, la hilera celular periférica muestra una disposición en empalizada, que descansa sobre una gruesa membrana basal. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

menudo se observan también unos collaretes de epitelio aneal que rodean la lesión en sus márgenes laterales. El tricolemoma propiamente dicho está constituido por lóbulos epiteliales sólidos de células claras monomorfas, con un citoplasma eosinófilo pálido u ópticamente vacío debido a su abundante contenido en glucógeno y un núcleo de pequeño tamaño, vesiculoso, redondeado y situado excéntricamente (fig. 31). En muchas áreas, la hilera celular periférica muestra una disposición en empalizada, que descansa sobre una gruesa membrana basal similar a la membrana vítrea que rodea el folículo piloso normal. En ocasiones, en el espesor de estos lóbulos epiteliales de células claras se observan remolinos escamosos similares a los de la queratosis folicular invertida, lo que demuestra que estas dos lesiones están estrechamente relacionadas⁹⁸. El estroma del tricolemoma es escaso y está constituido por colágeno fibrilar, que en las papilas dérmicas contiene capilares sanguíneos dilatados y tortuosos con numerosos hematíes en su luz. A menudo existe un discreto infiltrado inflamatorio linfohistiocitario en la dermis subyacente a la lesión. El denominado tricolemoma desmoplásico^{100,101} muestra una configuración general similar a la del tricolemoma clásico, pero en algunas áreas, particularmente en las áreas profundas de la lesión, los lóbulos epiteliales se continúan con cordones epiteliales de células pálidas o basaloideas que se entremezclan con un estroma desmoplásico y con haces de colágeno esclerótico, lo que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial histopatológico con el carcinoma basocelular morfeiforme (fig. 32). Sin embargo, la arquitectura general de estos tricolemomas desmoplásicos es la de una lesión benigna, y además de estas áreas de cordones epiteliales inmersos en un estroma desmoplásico, en las áreas superficiales y laterales de la lesión se observan los lóbulos epiteliales sólidos de células claras, con su empalizada celular periférica sobre una gruesa membrana basal, característicos del tricolemoma.

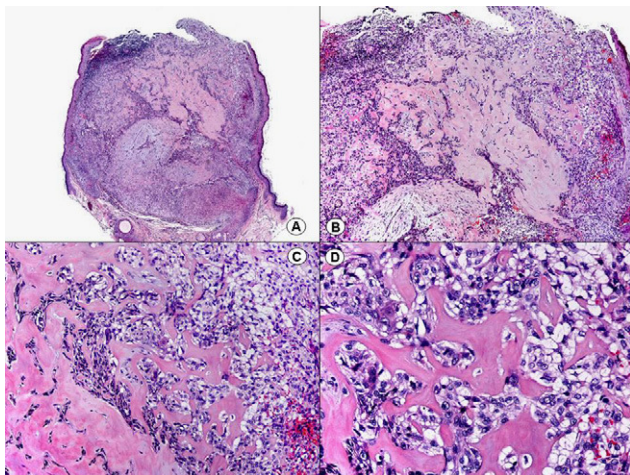


Figura 32 Histopatología de un tricolemoma desmoplásico que muestra una configuración general similar a la del tricolemoma clásico, pero en algunas áreas, particularmente en las áreas profundas de la lesión, los lóbulos epiteliales se continúan con cordones epiteliales de células pálidas o basaloideas que se entremezclan con un estroma desmoplásico y con haces de colágeno esclerótico. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

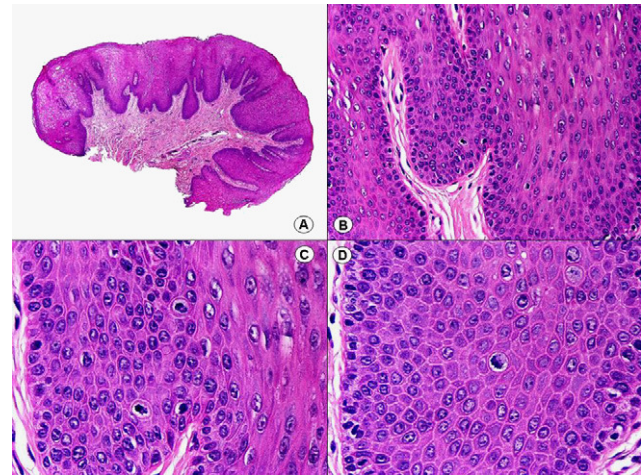


Figura 33 Histopatología de una lesión de hiperplasia epitelial focal de Heck que muestra acantosis, con anastomosis de las crestas interpapilares en la profundidad y presencia de células vacuolizadas en las capas altas del epitelio. Un hallazgo característico consiste en la presencia salpicada de las denominadas células mitosoides, que son queratinocitos de núcleo irregular e hiper cromático, que simula figuras de mitosis, pero que en realidad se trata de núcleos degenerados sin capacidad mitótica. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

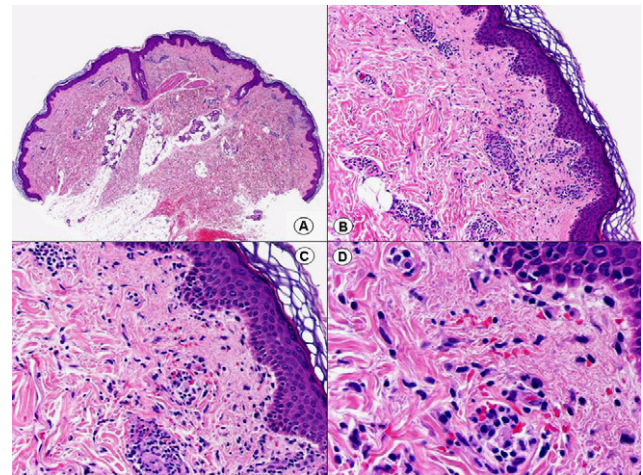


Figura 34 Histopatología del síndrome de púrpura en guantes y calcetines que muestra discreta espongiosis epidérmica, focos de paraqueratosis y un ligero infiltrado perivascular alrededor del plexo vascular superficial de la dermis. Se observa además la presencia de hematíes extravasados alrededor de los capilares superficiales de la dermis. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

En las lesiones de hiperplasia epitelial focal de Heck se observa acantosis, papilomatosis, con anastomosis de las crestas interpapilares en la profundidad y presencia de células vacuolizadas en las capas altas del epitelio. Se ha descrito como un hallazgo característico la presencia salpicada de las denominadas células mitosoides, que son queratinocitos de núcleo irregular e hiper cromático, que simula figuras de mitosis, pero que en realidad se trata de núcleos degenerados sin capacidad mitótica^{102,103} (fig. 33).

Histopatología de las infecciones cutáneas por parvovirus B19

En general, los hallazgos histopatológicos del eritema infeccioso y del síndrome de púrpura en guantes y calcetines son inespecíficos, observándose grados variables de espongirosis epidérmica, focos de paraqueratosis y un discreto infiltrado perivascular alrededor del plexo vascular superficial de la dermis. En el síndrome de guantes y calcetines se suele observar además la presencia de hematies extravasadas alrededor de los capilares superficiales de la dermis (fig. 34) y, a veces, se consigue demostrar por inmunohistoquímica la presencia del parvovirus B19 en las células endoteliales de estos capilares (fig. 35).

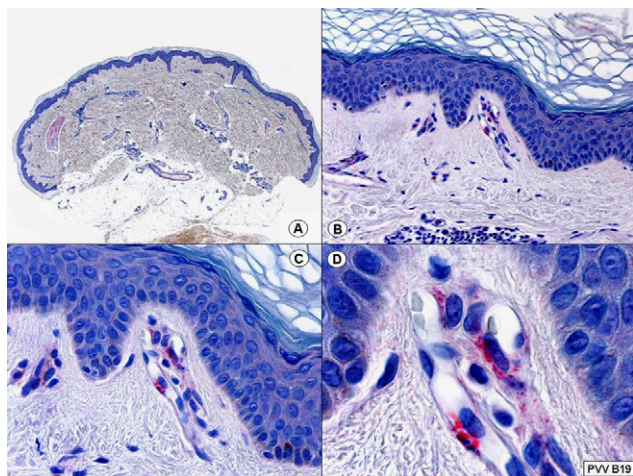


Figura 35 Inmunohistoquímica para el parvovirus B19 que muestra positividad en algunas células endoteliales de los capilares de la dermis superficial. (Inmunohistoquímica para parvovirus B19, A x10, B x40, C x200, D x400).

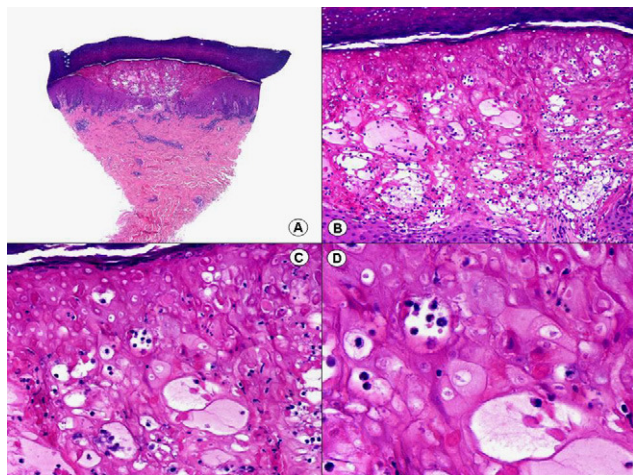


Figura 36 Histopatología de una lesión del síndrome mano-pie-boca que muestra vesiculación intraepidérmica con una llamativa balonización de los queratinocitos de las capas altas. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400).

Histopatología de la enfermedad mano-pie-boca

Las lesiones cutáneas de este proceso debidas a la infección por el virus Coxackie A16 muestran vesículas intraepidérmicas con una llamativa balonización de los queratinocitos de las capas altas en las lesiones recientes (fig. 36) y una degeneración reticular de toda la epidermis en las lesiones más evolucionadas. En la dermis se observa edema de las papilas y un infiltrado inflamatorio discreto constituido mayoritariamente por linfocitos que se disponen preferentemente de manera perivascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Huff JC, Krueger GG, Overall Jr JC, Copeland J, Spruance SL. The histopathologic evolution of recurrent herpes simplex labialis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:550-7.
- Cohen C, Trapuckd S. Leukocytoclastic vasculitis associated with cutaneous infection by herpesvirus. *Am J Dermatopathol.* 1984;6:561-5.
- Erhard H, Rünger TM, Kreienkamp M, Müller J, Müller-Hermelink HK, Bröcker EB. Atypical varicella-zoster virus infection in an immunocompromised patient: result of a virus-induced vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:908-11.
- Resnik KS, DiLeonardo M. Herpes incognito. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:144-50.
- Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of cutaneous herpes virus infections (herpes simplex, herpes varicella/zoster): a broad spectrum of presentations with common pseudolymphomatous aspects. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:50-8.
- Walsh N, Boutillier R, Glasgow D, Shaffelburg M. Exclusive involvement of folliculosebaceous units by herpes: a reflection of early herpes zoster. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:189-94.
- Jang KA, Kim SH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Viral folliculitis on the face. *Br J Dermatol.* 2000;142:555-9.
- Sanguenza OP, Gordon MD, White Jr CR. Subtle clues to the diagnosis of the herpesvirus by light microscopy. Herpetic syringitis. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:163-8.
- Worrell JT, Cockerell CJ. Histopathology of peripheral nerves in cutaneous herpesvirus infection. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:133-7.
- Muraki R, Baba T, Iwasaki T, Sata T, Kurata T. Immunohistochemical study of skin lesions in herpes zoster. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420:71-6.
- Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Rentier B, Piérard GE. Immunohistochemical identification of varicella-zoster virus gene 63-encoded protein (IE63) and late (gE) protein on smears and cutaneous biopsies: implications for diagnostic use. *J Med Virol.* 1995;47:342-7.
- Oda Y, Okada Y, Katsuda S, Nakanishi I. Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum Pathol.* 1994;25:1057-62.
- Stubbings JM, Goodfield MJ. An unusual distribution of an acneiform rash due to herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18:92-3.
- Sanli HE, Koçyiğit P, Arica E, Kurtyüksel M, Heper AO, Özcan M. Granuloma annulare on herpes zoster scars in a Hodgkin's disease patient following autologous peripheral stem cell

- transplantation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:314-7.
15. Del Río E, Nova A, Allegue F, Fachal C, Veiga HA, Pañaranda JM. Comedones appearing after herpes zoster infection: a report of 7 cases. *Arch Dermatol.* 1997;133:1316-7.
 16. Weidman F, Boston L. Generalized xanthoma tuberosum with xanthomatous changes in fresh scars of intercurrent zoster. *Arch Intern Med.* 1937;59:793-822.
 17. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, Ortiz S, Schaller J, Rohwedder A. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol.* 1998;138:161-8.
 18. Bygum A. Granuloma annulare after herpes zoster: isotopic response. *Ugeskrift Laeger.* 1998;160:4429-30.
 19. Chang SE, Bae GY, Moon KC, Do SH, Lim YJ. Subcutaneous granuloma annulare following herpes zoster. *Int J Dermatol.* 2004;43:298-9.
 20. Friedman SJ, Fox BJ, Albert HL. Granuloma annulare arising in herpes zoster scars. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:764-70.
 21. Guill MA, Goette DK. Granuloma annulare at sites of healing herpes zoster. *Arch Dermatol.* 1978;114:1383.
 22. Hayakawa K, Mizukawa Y, Shiohara T, Nagashima M. Granuloma annulare arising after herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1992;31:745-6.
 23. Krahl D, Hartschuh W, Tilgen W. Granuloma annulare perforans in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:859-62.
 24. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *J Dermatol.* 2000;27:166-9.
 25. Packer RH, Fields JP, King Jr LE. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *Cutis.* 1984;34:177-9.
 26. Ruocco E, Baroni A, Cutri FT, Filioli FG. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:686-8.
 27. Shideler SJ, Richards M. Granuloma annulare arising after herpes zoster. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:1049-50.
 28. Wright AL. Granuloma annulare following herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1992;31:672.
 29. Zanolli MD, Powell BL, McCalmont T, White WL, Jorizzo JL. Granuloma annulare and disseminated herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1992;31:55-7.
 30. Bisaccia E, Scarborough DA, Carr RD. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scars. *Arch Dermatol.* 1983;119:788-9.
 31. Fischer G, Jaworski R. Granuloma formation in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:1261-3.
 32. Rodríguez-Pereira C, Suárez-Peñaranda JM, del Río E, Forteza-Vila J. Cutaneous granulomatous vasculitis after herpes zoster infection showing polyarteritis nodosa-like features. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:274-6.
 33. Huang CW, Tu ME, Wu YH, Lin YC. Isotopic response of fungal granuloma following facial herpes zoster infections-report of three cases. *Int J Dermatol.* 2007;46:1141-5.
 34. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG. Isotopic response. *Int J Dermatol.* 1995;34:341-8.
 35. Yamamoto T, Yokoyama A. Nodular solar degeneration following herpes zoster. *Br J Dermatol.* 1996;134:606.
 36. Allegue F, Fachal C, Romo M, López-Miragaya MI, Pérez S. Psoriasis en el sitio de herpes zoster cicatrizado: Fenómeno isotópico de Wolf. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:576-8.
 37. Braun RP, Barua D, Masouye I. Zosteriform lichen planus after herpes zoster. *Dermatology.* 1998;197:87-8.
 38. Shemer A, Weiss G, Trau H. Wolf's isotopic response: a case of zosteriform lichen planus on the site of healed herpes zoster. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:445-7.
 39. Forschner A, Metzler G, Rassner G, Fierlbeck G. Morphea with features of lichen sclerosus et atrophicus at the site of a herpes zoster scar: another case of an isotopic response. *Int J Dermatol.* 2005;44:524-5.
 40. López N, Alcaraz I, Cid-Mañas J, Camacho E, Herrera-Acosta E, Matilla A, et al. Wolf's isotopic response: zosteriform morphea appearing at the site of healed herpes zoster in a HIV patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:90-2.
 41. Córdoba S, Fraga J, Bartolomé B, García-Díez A, Fernández-Herrera J. Giant cell lichenoid dermatitis within herpes zoster scars in a bone marrow recipient. *J Cutan Pathol.* 2000;27:255-257.
 42. Mitsuhashi Y, Kondo S. Post-zoster eosinophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1997;136:465-6.
 43. Bang SW, Kim YK, Whang KU. Acquired reactive perforating collagenosis: unilateral umbilicated papules along the lesions of herpes zoster. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:778-9.
 44. Lee HN, Lee DW, Lee JY, Cho BK. Two cases of reactive perforating collagenosis arising at the site of healed herpes zoster. *Int J Dermatol.* 2001;40:191-2.
 45. Turner RJ, Sviland L, Lawrence CM. Acute infiltration by non-Hodgkin's B-cell lymphoma of lesions of disseminated herpes zoster. *Br J Dermatol.* 1998;139:295-8.
 46. Bahadoran P, Lacour JP, Ortonne JP. Leukaemia cutis at the site of prior herpes zoster. *Br J Dermatol.* 1997;136:465.
 47. Niedt GW, Prioleau PG. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatome previously involved by herpes zoster. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:448-51.
 48. Hudson CP, Hanno R, Callen JP. Cutaneous angiosarcoma in a site of healed herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1984;23:404-7.
 49. Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *Br Med J.* 1955;2:1106-9.
 50. Caroti A, Torregrossa F, Caroti S. Metastasi cutanee di adenocarcinoma papillifero ovarico in sede di herpes zoster. *Chron Dermatol.* 1987;18:769-73.
 51. Lee HJ, Ahn WK, Chae KS, Ha SJ, Kim JW. Localized chronic urticaria at the site of healed herpes zoster. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:168.
 52. Walker JD, Chesney TM. Cytomegalovirus infection of the skin. *Am J Dermatopathol.* 1982;4:263-5.
 53. Curtis JL, Egbert BM. Cutaneous cytomegalovirus vasculitis: an unusual clinical presentation of a common opportunistic pathogen. *Hum Pathol.* 1982;13:1138-41.
 54. Resnik KS, DiLeonardo M, Maillet M. Histopathologic findings in cutaneous cytomegalovirus infection. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:397-407.
 55. Fine JD, Arndt KA. The TORCH syndrome: a clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:697-706.
 56. Patterson JW, Broecker AH, Kornstein MJ, Mills AS. Cutaneous cytomegalovirus infection in a liver transplant patient. Diagnosis by in situ DNA hybridization. *Am J Dermatopathol.* 1988;10:524-30.
 57. Toome BK, Bowers KE, Scott GA. Diagnosis of cutaneous cytomegalovirus infection: a review and report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:860-7.
 58. Colsky AS, Jegasothy SM, Leonardi C, Kirsner RS, Kerdel FA. Diagnosis and treatment of a case of cutaneous cytomegalovirus infection with a dramatic clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2 Pt 2):349-51.
 59. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994;266:1865-1869.
 60. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, Poiesz B, Katabira E, Zhang WC, et al. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1995;345:759-61.
 61. Boshoff C, Whitby D, Hatzioannou T, Fisher C, van der Walt, Hatzakis A, et al. Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1995;345:1043-4.
 62. Ackerman AB. Subtle clues to diagnosis by conventional microscopy. The patch stage of Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 1979;1:165-72.

63. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: an extensively disseminated form in young homosexual men. *Human Pathol.* 1982;13:882-92.
64. Niedt GW, Myskowski PL, Urmacher C, Niedzwiecki D, Chapman D, Safai B. Histology of early lesions of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol.* 1990;3:64-70.
65. McNutt NS, Fletcher V, Conant MA. Early lesions of Kaposi's sarcoma in homosexual men. An ultrastructural comparison with other vascular proliferations in skin. *Am J Pathol.* 1983;111:62-77.
66. Schwartz JL, Muhlbauer JE, Steigbigel RT. Pre-Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:377-80.
67. De Dobbeleer G, Godfrine S, André J, Ledoux M, De Maubeuge J. Clinically uninvolved skin in AIDS: evidence of atypical dermal vessels similar to early lesions observed in Kaposi's sarcoma. Ultrastructural study in four patients. *J Cutan Pathol.* 1987;14:154-7.
68. Kao GF, Johnson FB, Sulica VI. The nature of hyaline (eosinophilic) globules and vascular slits of Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 1990;12:256-67.
69. Fukunaga M, Silverberg SG. Hyaline globules in Kaposi's sarcoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 1991;4:187-90.
70. Gange RW, Jones EW. Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. A report of three cases. *Br J Dermatol.* 1979;100:327-34.
71. Leibowitz MR, Dagliotti M, Smith E, Murray JF. Rapidly fatal lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. *Histopathology.* 1980;4:559-66.
72. Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, Mayer C, Kowalski H, Mildner M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest.* 1999;79:243-51.
73. Jussila L, Valtola R, Partanen TA, Salven P, Heikkilä P, Matikainen MT, et al. Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Res.* 1998;58:1599-604.
74. Carroll PA, Brazeau E, Lagunoff M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of blood endothelial cells induces lymphatic differentiation. *Virology.* 2004;328:7-18.
75. Sivakumar R, Sharma-Walia N, Raghu H, Veettil MV, Sadagopan S, Bottero V, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induces sustained levels of vascular endothelial growth factors A and C early during in vitro infection of human microvascular dermal endothelial cells: biological implications. *J Virol.* 2008;82:1759-76.
76. Dilnur P, Katano H, Wang ZH, Osakabe Y, Kudo M, Sata T, et al. Classic type of Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China. *Pathol Int.* 2001;51:845-52.
77. Sanchez RL, Hebert A, Lucia H, Swed J. Orf. A case report with histologic, electron microscopic, and immunoperoxidase studies. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109:166-70.
78. Groves RW, Wilson-Jones E, MacDonald DM. Human orf and milker's nodule: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:706-11.
79. Johannessen JV, Krogh HK, Solberg I, Dalen A, van Wijngaarden H, Johansen B. Human orf. *J Cutan Pathol.* 1975;2:265-83.
80. Rose C, Starostik P, Brocker EB. Infection with parapoxvirus induces CD30-positive cutaneous infiltrates in humans. *J Cutan Pathol.* 1999;26:520-2.
81. Evins S, Leavell Jr UW, Phillips IA. Intranuclear inclusions in milker's nodules. *Arch Dermatol.* 1971;103:91-3.
82. Kwittken J. Molluscum contagiosum: some new histologic observations. *Mt Sinai J Med.* 1980;47:583-8.
83. Egawa K, Honda Y, Ono T. Multiple giant molluscum contagiosa with cyst formation. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:414-6.
84. Ackerman AB, Tanski EV. Pseudoleukemia cutis: report of a case in association with molluscum contagiosum. *Cancer.* 1977;40:813-7.
85. De Diego J, Berridi D, Saracibar N, Requena L. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:518-21.
86. Guitart J, Hurt MA. Pleomorphic T-cell infiltrate associated with molluscum contagiosum. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:178-80.
87. Steigleder GK. Histology of benign virus induced tumors of the skin. *J Cutan Pathol.* 1978;5:45-52.
88. Egawa K. New types of human papillomaviruses and intracytoplasmic inclusion bodies: a classification of inclusion warts according to clinical features, histology and associated HPV types. *Br J Dermatol.* 1994;130:158-66.
89. Bender ME. The protean manifestations of human papillomavirus infection. New facies of an old foe: a clinical perspective. *Arch Dermatol.* 1994;130:1429-30.
90. Wade TR, Ackerman AB. The effects of resin of podophyllin on condyloma acuminatum. *Am J Dermatopathol.* 1984;6:109-22.
91. Bogomoletz WV, Potet F, Molas G. Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology.* 1985;9:1155-69.
92. Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer.* 1978;42:1890-903.
93. Kimura S. Bowenoid papulosis of the genitalia. *Int J Dermatol.* 1982;21:432-6.
94. Nuovo GJ, Ishag M. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1400-6.
95. Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol.* 1995;131:1312-8.
96. Soyer HP, Schadendorf D, Cerroni L, Kerl H. Verrucous cysts: histopathologic characterization and molecular detection of human papillomavirus-specific DNA. *J Cutan Pathol.* 1993;20:411-7.
97. Phillips ME, Ackerman AB. "Benign" and "malignant" neoplasms associated with verrucae vulgares. *Am J Dermatopathol.* 1982;4:61-84.
98. Brownstein MH, Shapiro L. Trichilemmoma. Analysis of 40 new cases. *Arch Dermatol.* 1973;107:866-9.
99. Ingrish FM, Reed RJ. Trichilemmoma. *Dermatol Inter.* 1968;7:182-90.
100. Tellechea O, Reis JP, Baptista AP. Desmoplastic trichilemmoma. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:104-7.
101. Hunt SJ, Kilzer B, Santa Cruz DJ. Desmoplastic trichilemmoma: histologic variant resembling invasive carcinoma. *J Cutan Pathol.* 1990;17:45-52.
102. Carlos R, Sedano HO. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77:631-5.
103. Garlick JA, Calderon S, Buchner A, Mitrani-Rosenbaum S. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in focal epithelial hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1989;18:172-7.