

# Rol de la Histopatología e Inmunofluorescencia en Manifestaciones Cutáneas de las Enfermedades Autoinmunes

Sergio González B.

Depto. Anatomía Patológica

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

## Summary

*The present review deals with the use of conventional histopathology in the diagnosis of cutaneous manifestations of rheumatologic diseases. Emphasis on differential diagnosis, and the use of complementary techniques such as direct immunofluorescence, are used in the recognition of specific and nonspecific cutaneous lesions associated to autoimmune diseases.*

*Key words: Autoimmune diseases, histopathology, immunofluorescence.*

## INTRODUCCIÓN

Si bien la mayoría, si no todas, las enfermedades autoinmunes o reumatológicas tienen criterios diagnósticos basados en la clínica, ya sea sindrómicos (conjunto de signos y síntomas) o bien sobre la base de marcadores serológicos detectables mediante exámenes de laboratorio, la histopatología puede ser de ayuda para el diagnóstico de lesiones cutáneas primarias, de lesiones cutáneas secundarias a una enfermedad sistémica, identificación de lesiones inusuales o nuevas entidades, reacción adversa a medicamentos, diagnóstico de complicaciones infecciosas y diagnóstico de exclusión.<sup>1</sup>

En el diagnóstico de lesiones cutáneas primarias un buen ejemplo es el Lupus Eritematoso. En los criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico se incluyen el eritema malar (mariposa lúpica) y el lupus discoide.<sup>1,2</sup> El cuadro histopatológico de las lesiones cutáneas en lupus es bastante característico, y si bien no es específico para poder distinguir la forma sistémica de la primaria cutánea,

permite descartar otras condiciones que simulan lesiones lúpicas como pseudolinfoma,<sup>3</sup> eritema polimorfo solar, rosácea, dermatitis seborreica, porfiria cutánea, entre otras. Asimismo, la biopsia renal, que da información valiosa sobre el tipo de compromiso, según OMS. Histológicamente, en estos casos se encuentra una infiltración inflamatoria linfocitaria con alteración vacuolar de queratinocitos basales e infiltrados perivasculares, superficiales y profundos, engrosamiento de la membrana basal, cuerpos de Civatte en la fase aguda, hiperortokeratosis con paraqueratosis focal y atrofia epidérmica; la mucinosis dérmica es constante. La excepción la representa la forma tímida del lupus cutáneo, que se caracteriza por una mayor densidad del infiltrado linfocitario, que a veces puede ser profundo y simular linfoma (Figura 1). La enfermedad mixta del tejido conectivo y la dermatomiositis pueden presentar lesiones histológicamente similares a las del lupus cutáneo con inflamación liquenoide, linfocitos y mucinosis dérmica.<sup>3</sup> Un ejemplo particular lo representan las pápulas de Gottron en dermatomiositis, que pueden ser indistinguibles histológicamente de lesiones de lupus, salvo por un mayor componente de fibrosis dérmica (Figura 2).

Igualmente, los criterios diagnósticos de Artritis Reumatoidea incluyen los nódulos reumatoideos, que pueden identificarse clínicamente.<sup>4</sup> Hay que tener presente que existen otras lesiones que simulan nódulos reumatoideos, y la biopsia es de valor para el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, granuloma annulare profundo (nódulo pseudo-reumatoideo) y otras formas de paniculitis.

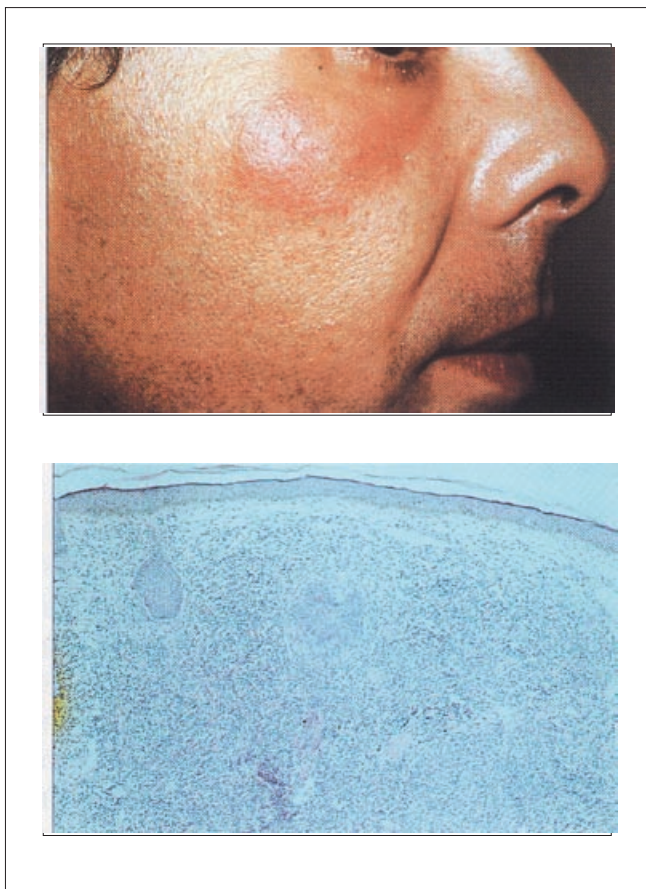
Dentro de la identificación de lesiones inusuales o nuevas entidades pueden mencionarse otras lesiones del

espectro de compromiso cutáneo en la artritis reumatoídea (Tabla 1).

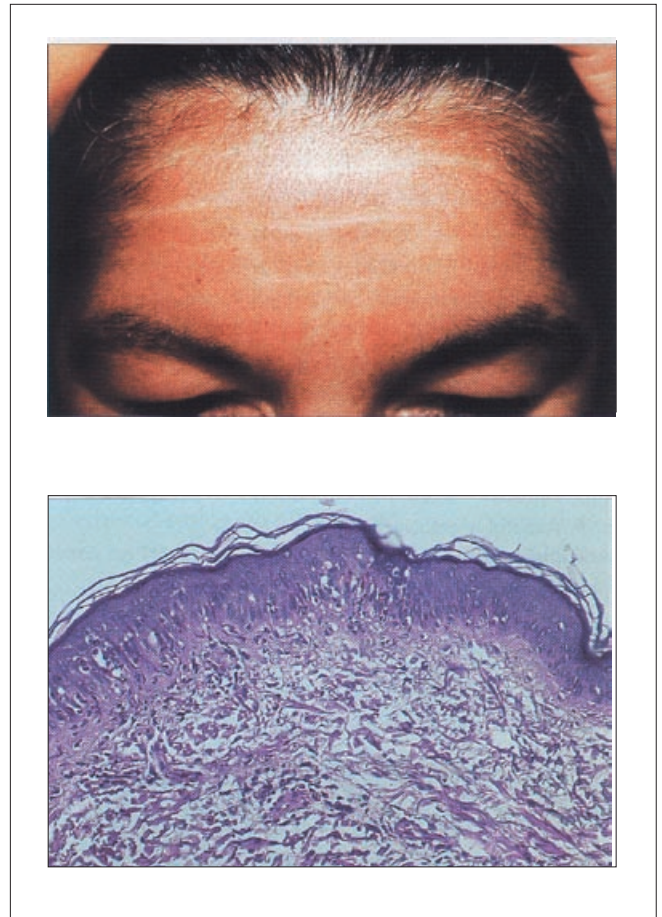
Los nódulos reumatoídeos ocurren en aproximadamente 20% en la vecindad de articulaciones, usualmente subcutáneos de mm a cm de diámetro, persisten por meses a años y algunos autores piensan que los nódulos comenzarían como vasculitis. Se caracterizan histológicamente por necrobiosis central, eosinofílica y homogénea (fibrinoide) con empalizada periférica; las lesiones antiguas muestran fibrosis y fisuras.

Se ha descrito que las lesiones superficiales pueden “perforar” la epidermis. La mucina está usualmente ausente, lo que es importante para el diagnóstico diferencial con la forma profunda del granuloma anular.

La dermatosis neutrofílica reumatoídea es una rara manifestación cutánea de AR. Se presenta como placas y nódulos en articulaciones, especialmente manos, que



**Figura 1.**  
a) Lupus tímido en forma de placa eritematosa malar sin alteraciones superficiales.  
b) Aspecto microscópico sin compromiso epidérmico y con infiltrado linfocitario denso de la dermis. HE, 200x.



**Figura 2.**  
a) Rash heliotropo en dermatomiositis.  
b) Histopatología con hiperqueratosis, atrofia epidérmica, telangiectasias superficiales y fibrosis dérmica superficial. Leve inflamación linfocitaria. HE, 200x.

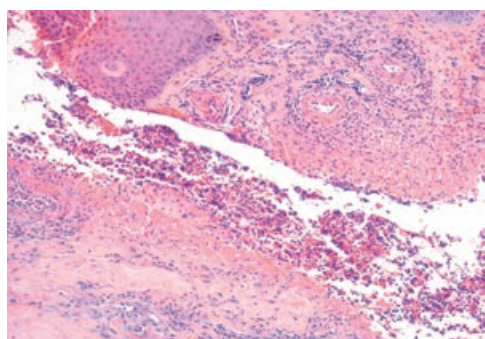
recuerdan al eritema elevatum diutinum. Se caracterizan por infiltrado neutrofílico dérmico, denso, leucocitoclasia variable sin vasculitis, macrófagos con aspecto de “bean-bag”, microabscesos neutrofílicos en papilas dérmicas.

La nodulosis reumatoídea, llamada también nodulosis acelerada por metotrexato, es una condición causada por tratamiento con metotrexato; aparecen en forma rápida nódulos múltiples más allá de las articulaciones, lesiones más pequeñas que se extienden a manos, pies, orejas e incluso vísceras como pulmón, corazón y meninges. Desaparecen con el retiro del metotrexato y reaparecen con reinstalación de la droga (Figura 3).

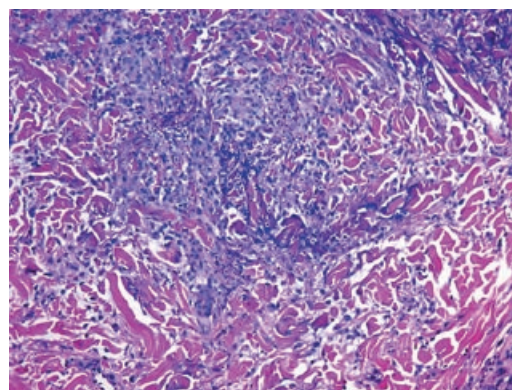
La dermatitis granulomatosa intersticial se caracteriza por cordones lineales, pápulas y placas; asociada a AR y otras enfermedades autoinmunes como vasculitis e incluso se ha descrito en neoplasias. Histológicamente

**TABLA 1.**  
**MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA**  
**ARTRITIS REUMATOÍDEA (referencia 4)**

- Nódulo reumatoídeo
- Dermatitis neutrofílica reumatoídea
- Nodulosis reumatoídea (metotrexato)
- Pápulas reumatoídeas (dermatitis granulomatosa intersticial)
- Vasculitis reumatoídea (vasculitis leucocitoclástica)
- Síndrome de Felty
- Enfermedad de Still del adulto
- Artritis reumatoídea juvenil
- Otras (penfigoide buloso, dermatitis herpetiforme, etc.).



**Figura 3.**  
**a)** Nodulosis acelerada por metotrexato en paciente con artritis reumatoídea de años de evolución. Los nódulos son múltiples y algunos ulcerados.  
**b)** Histopatología con infiltrado neutrofílico, borde de granuloma en empalizada y vasculitis leucocitoclástica. HE, 200x.



**Figura 4.**  
**a)** Cordones y bandas eritematosas subcutáneas de la dermatosis intersticial granulomatosa de la artritis reumatoídea. Se confunden con lesiones de tipo traumático.  
**b)** Histología con granulomas, degeneración basófila del colágeno e infiltrados mixtos de neutrófilos y linfocitos.

aparecen el colágeno dérmico basofílico, granulomas en empalizada con neutrófilos intersticiales y vasculitis leucocitoclástica (Figura 4).

## INMUNOFLORESCENCIA

La inmunofluorescencia (IF) es una técnica que emplea anticuerpos conjugados a fluorocromos. Los fluorocromos son moléculas que al ser excitadas con la energía de una determinada longitud de onda son capaces de emitir energía de una longitud de onda mayor.

Las aplicaciones son en diagnóstico de patologías cutáneas y renales e investigación.



Existen dos métodos: directo o indirecto. La IF directa permite la detección de antígenos en un paso. Utiliza anticuerpos conjugados a isotiocianato de fluoresceína. La lectura se realiza en un microscopio de fluorescencia, que emite luz ultravioleta de una determinada longitud de onda.

La IF indirecta permite la detección de anticuerpos circulantes.

Las ventajas de la IF es que es una técnica rápida, reproducible, permite tinciones dobles e incluso se aplica en microscopia confocal. Las desventajas son su baja sensibilidad, las reacciones no son permanentes y es necesario fotografiar las reacciones positivas para documentar los casos y requiere microscopio de fluorescencia, que es un instrumento de relativo alto costo.

Por otra parte, las muestras deben ser procesadas en fresco, ya que se requieren cortes por congelación en criostato. Para enviar las muestras de piel en fresco se requiere usualmente envolverla en una gasa humedecida en suero y procurar que el traslado no demore más de 45 minutos. No es necesario sumergir la muestra en ningún líquido. Para el transporte de muestras desde sitios alejados existe la posibilidad de utilizar un medio especial de conservación para el transporte y para ello es necesario contactar previamente al laboratorio de Anatomía Patológica para las instrucciones correspondientes.

En el caso de lesiones cutáneas como manifestación de enfermedades reumatológicas, la indicaciones más frecuentes son enfermedades ampollares, vasculitis y tests de banda lúpica.

Es importante conocer el mejor sitio de biopsia, ya que el rendimiento óptimo de la técnica depende de la enfermedad en estudio (Tabla 2).

Se reconocen los siguientes patrones de reacción en la IF directa de piel:<sup>3</sup>

- Fluorescencia intraepitelial (Figuras 5 y 6)  
Ejemplos: Pénfigo vulgar, p. vegetante, p. foliáceo, p. eritematoso, p. paraneoplásico, LECSA
- Fluorescencia de membrana basal (Figuras 7, 8 y 9)  
Ejemplos: Penfigoide buloso, p. gestacional, LE, dermatosis IgA lineal, dermatitis herpetiforme
- Fluorescencia vascular y perivascular (Figura 10)  
Ejemplos: Porfiria cutánea, pseudoporfiria, vasculitis leucocitoclástica, v. Schönlein-Henoch.

En biopsia cutánea por sospecha de vasculitis, la biopsia quirúrgica es óptima, ya que permite evaluar todos los estratos de la piel, incluida hipodermis. La biopsia punch es suficiente, pero la biopsia por shave es definitivamente

insuficiente. La muestra debe procesarse para HE convencional e IFD. Lo ideal es obtener una muestra de una lesión temprana o reciente sin necrosis y que no incluya úlcera. La dermis subyacente a la úlcera suele mostrar alteraciones en la pared de los vasos sanguíneos secundarias a la inflamación, inespecíficas, que pueden confundirse con vasculitis.

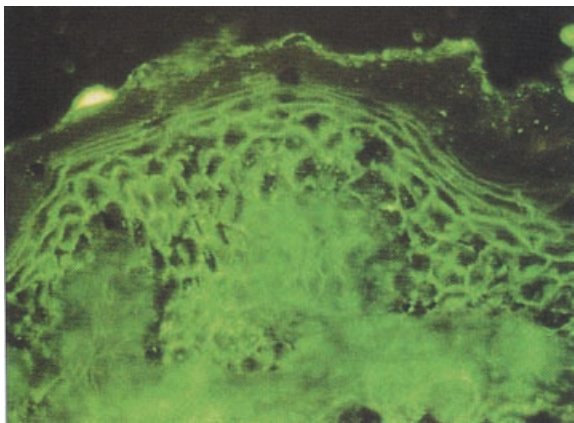
En púrpura de Schönlein-Henoch, la biopsia cutánea de una lesión vasculítica puede ser de gran valor diagnóstico, ya que muestra vasculitis leucocitoclástica y un patrón de IFD vascular con depósito de IgA y c3.

En la enfermedad de Behçet, los criterios diagnósticos incluyen las manifestaciones cutáneas y la prueba de patergia (Tabla 3), ambas situaciones en las cuales el estudio histopatológico puede ser de gran ayuda. Las alteraciones en las aftas orales se caracterizan por úlceras con vasculitis predominantemente linfocitaria (Figura 11); en la prueba de patergia, los hallazgos típicos son una inflamación neutrofílica supurativa aséptica con componente de vasculitis linfocitaria también (Figura 12).

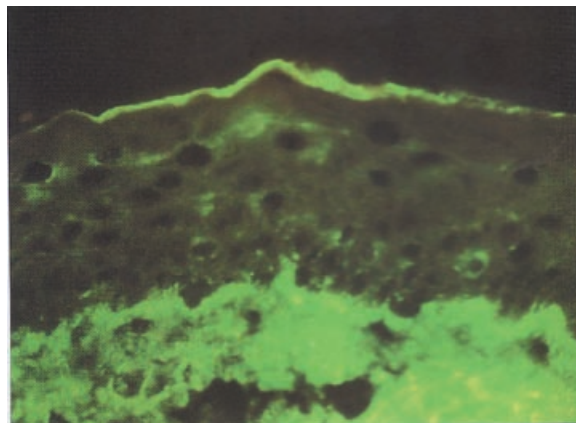
Finalmente, puede decirse que la histopatología es la semiología microscópica del paciente; por eso el patólogo no es un laboratorista, sino un médico consultor, que con el conjunto de datos provistos por el médico solicitante, “interpreta” los hallazgos en la muestra.

**TABLA 2.**  
**SITIOS DE BIOPSIA RECOMENDADOS PARA ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA (referencia 2)**

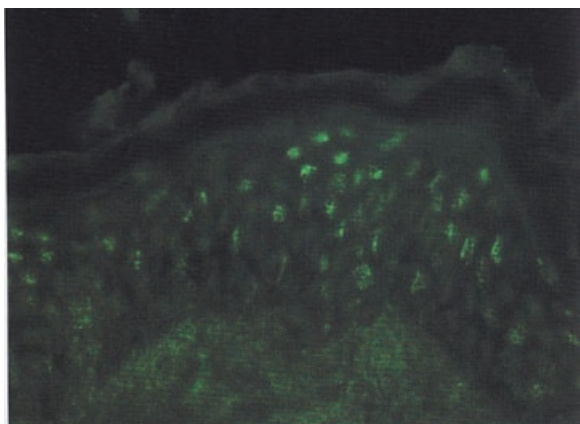
Enfermedad	Sitio
•Pénfigo	piel normal o borde de ampolla
•Penfigoide buloso/gestacional	piel normal o borde de ampolla
•EBA	piel normal o borde de ampolla
•Penfigoide cicatrizal	piel normal o eritematosa adyacente a erosión
•D. herpetiforme/IgA lineal	piel normal cerca de ampolla
•Vasculitis (varias)	lesión temprana eritematosa o purpúrica
•EMTC/DM	piel edematosa
•LE	piel normal y/o lesional



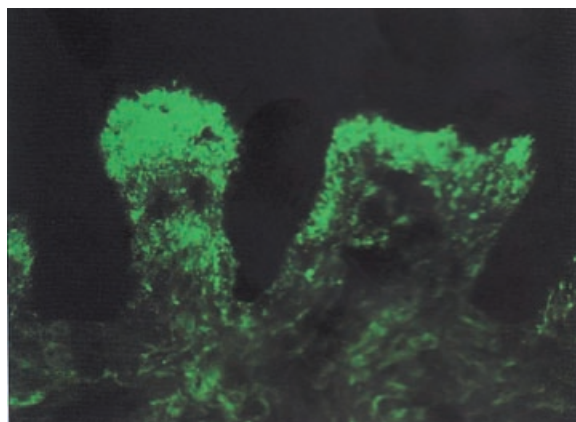
**Figura 5.** Patrón intraepitelial de IF con reacción positiva intercelular típica de Pénfigo vulgar. IgG, 200x.



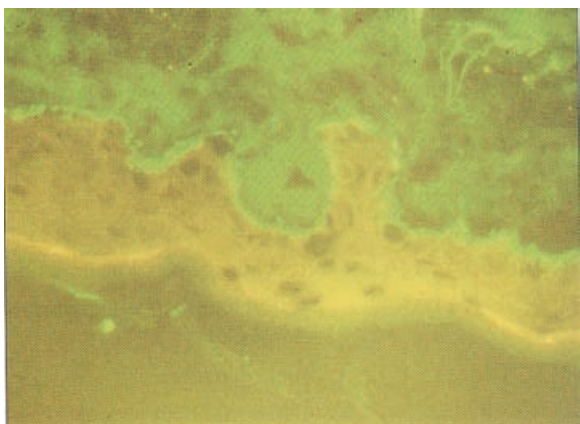
**Figura 8.** Patrón de membrana basal de IF con reacción positiva granular en un caso de banda lúpica positiva. IgM, 200x.



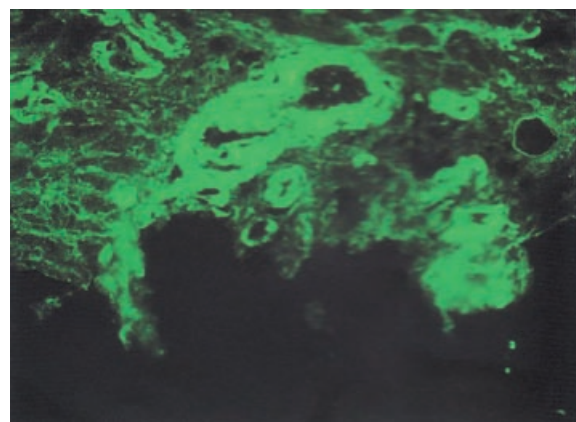
**Figura 6.** Patrón intraepitelial de IF con reacción positiva nuclear en un caso de Enfermedad mixta del tejido conectivo. IgG, 200x.



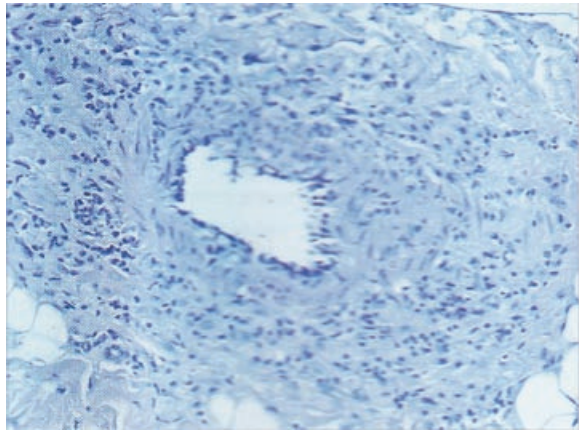
**Figura 9.** Patrón de membrana basal y dérmico con reacción positiva en papilas dérmicas en Dermatitis herpetiforme, IgA, 200x.



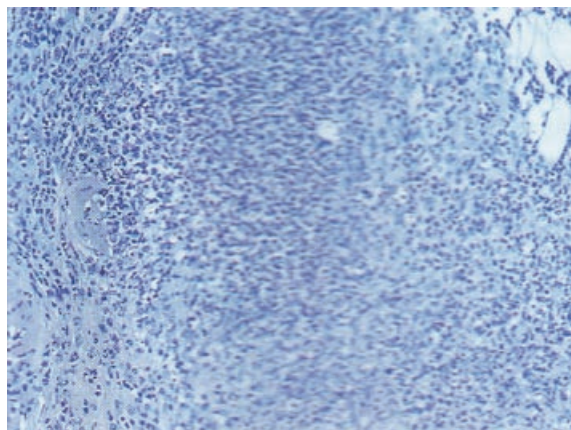
**Figura 7.** Patrón de membrana basal de IF con reacción positiva lineal en un caso de Penfigoide buloso. IgG, x 200x.



**Figura 10.** Patrón vascular de IF en Vasculitis leucocitoclástica. Fibrina, 200x.



**Figura 11.** Enfermedad de Behçet. Biopsia de afta oral con úlcera y exudado neutrofilico y vasculitis linfocitaria. HE, 80x.



**Figura 12.** Enfermedad de Behçet. Biopsia de lesión inducida (patergia) con infiltrados neutrofilicos foliculares. HE, 200x.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sontheimer RD, Provost TT (Eds.). Cutaneous manifestations of rheumatic diseases. 2a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
2. Dahl MV. Clinical Immunodermatology. 3ª edición, Mosby, St Louis, 1996.
3. Ackerman AB, Boer A, Bennin B, Gottlieb GJ. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. 3ª edición, Ardor Scribendi, New York, 2005.
4. Sayah A y English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 2005; 53:191-209.

**TABLA 3.**  
**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENFERMEDAD DE BEHÇET (referencia 1)**

<b>Criterios</b>	<b>Comentario</b>	
• Úlceras orales aftosas recurrentes	al menos tres episodios por año	
• Más 2 de los siguientes:		
– Úlcera genital recurrente		
– Lesiones oculares		uveítis, vasculitis retiniana
– Lesiones cutáneas		EN-like, lesiones papulopustulares, lesiones acneiformes
– Patergia	prueba u observación	