

# Hiperqueratosis epidermolítica: variabilidad clínica de un mismo sustrato histopatológico. Comunicación de 5 casos

Epidermolytic hyperkeratosis: clinical variability of the same histopathological substrate. Report of five patients

Tamara Romina Nijamin,<sup>1</sup> Silvina Vanesa Pereira,<sup>2</sup> María Luisa Rueda,<sup>3</sup> Mónica Liliana Yarza,<sup>3</sup> Jorge Alejandro Laffargue,<sup>3</sup> Daniel Navacchia<sup>4</sup> y Lidia Ester Valle<sup>5</sup>

## RESUMEN

### Resumen

El término histológico de hiperqueratosis epidermolítica hace referencia a la presencia de hiperqueratosis, hipergranulosis y epidermolisis. Su expresión clínica es variable, e incluye a la ictiosis epidermolítica, su variedad en mosaico y la queratodermia palmoplantar epidermolítica, entre otros. Presentamos 5 casos con diagnóstico histológico de hiperqueratosis epidermolítica y diferentes cuadros clínicos de presentación.

### Casos clínicos

Dos casos presentaron la variedad en mosaico con aspecto de nevo verrugoso que sigue las líneas de Blaschko, uno con manifestación unilateral y el otro bilateral; un tercer paciente presentó queratodermia palmoplantar y los dos pacientes restantes, las variedades generalizadas: uno de ellos con eritrodermia y ampollas en etapa neonatal y el otro en el estadio hiperqueratósico.

### Conclusión

La hiperqueratosis epidermolítica representa un patrón histopatológico que se expresa con variadas formas clínicas, lo cual repercute en la calidad de vida de los pacientes y hace necesario el asesoramiento genético (*Dermatol. Argent.* 2011 17(2):140-145).

### Palabras clave:

*hiperqueratosis epidermolítica, eritrodermia ictiosiforme ampollar congénita, hiperqueratosis palmoplantar, ictiosis epidermolítica.*

1 Médica residente 2º año Dermatología Pediátrica y 2º año carrera Médico Especialista en Dermatología Pediátrica, UBA

2 Instructora de residentes Dermatología Pediátrica, 3º año carrera Médico Especialista en Dermatología Pediátrica, UBA

3 Médicos de planta Dermatología Pediátrica

4 Médico patólogo, jefe de Departamento Servicios Centrales, Diagnóstico y Tratamiento

5 Directora carrera Médico Especialista en Dermatología Pediátrica, UBA

Hospital General de Niños Pedro Elizalde.

Correspondencia: Tamara Romina Nijamin: e-mail: tamaranijamin@hotmail.com

**ABSTRACT****Abstract**

The histological term epidermolytic hyperkeratosis refers to the presence of hyperkeratosis, epidermolysis and hypergranulosis. Its clinical expression is variable including epidermolytic ichthyosis, its variety in mosaic, as well as the epidermolytic keratoderma of palms and soles, among others.

We report 5 patients, with histological diagnosis of epidermolytic hyperkeratosis and different clinical presentations.

**Case reports**

Two patients have the variety of mosaic-like verrucous nevus along Blaschko's lines: one of them with unilateral manifestation, being the other one bilateral; a third patient with palmoplantar keratoderma; and two patients presenting generalized forms: one of them with erythroderma and blisters in neonatal stage and the other one in the hyperkeratotic stage.

**Conclusion**

Epidermolytic hyperkeratosis represents a histological pattern that is expressed in various clinical form, affecting the quality of life of the patients, and makes genetic counseling mandatory (*Dermatol. Argent.* 2011 17(2):140-145).

**Keywords:**

*epidermolytic hyperkeratosis, bullous congenital ichthyosiform erythroderma, palmoplantar hyperkeratosis, epidermolytic ichthyosis.*

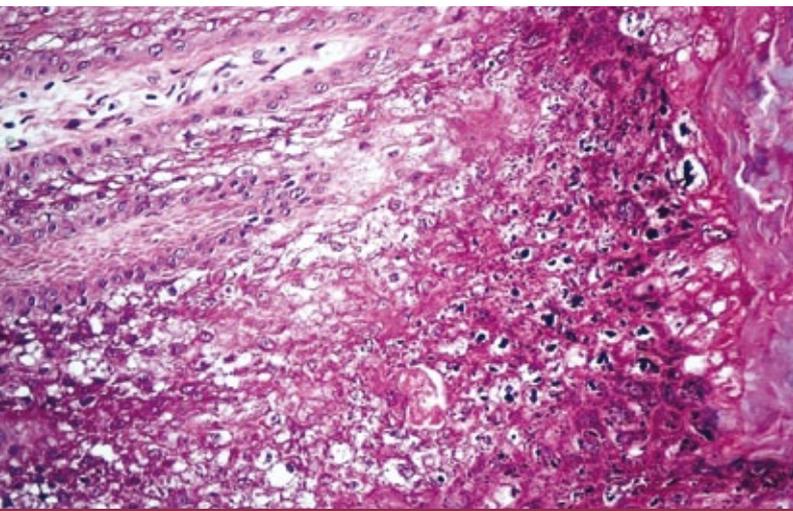
Fecha de recepción: 23/10/2010 | Fecha de aprobación: 18/11/2010

**Introducción**

La alteración en el ensamble de los filamentos intermedios de queratina en las células epidérmicas tiene un correlato histopatológico y ultraestructural descrito como hiperqueratosis epidermolítica, que evidencia: hiperqueratosis; vacuolización perinuclear de los queratinocitos de la capa granular y espinosa, con los límites celulares imprecisos y aumento de los gránulos de queratohialina (foto 1), con áreas focales de acantólisis. En la dermis superficial puede haber edema y escasos infiltrados mononucleares perivasculares.<sup>1</sup> Ultraestructuralmente se demuestra la presencia de filamentos de queratina anormales y agrupamiento de tonofilamentos, de distribución perinuclear frecuente. Estos cambios son causados por la mutación de los genes KRT1, KRT10<sup>2</sup> y KRT9<sup>3</sup> que codifican las citoqueratinas 1, 10 y 9, respectivamente. Describimos 5 casos (tabla I) con histopatología de hiperqueratosis epidermolítica y sus variantes de presentación clínica.

**TABLA 1. Casos clínicos.**

	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>
<b>Edad a la consulta</b>	4 días	7 años	4 años y 7 meses	6 años	6 meses
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
<b>Antecedentes personales</b>	No	Infecciones cutáneas	No	Broncoespasmo e impétigo a repetición	No
<b>Antecedentes familiares</b>	Abuela psoriasis	No	No	No	¿Tíos distrofia muscular?
<b>Localización</b>	Generalizado	Generalizado	Unilateral siguiendo L. de Blaschko	Bilateral siguiendo L. de Blaschko	Palmas y plantas
<b>Características clínicas</b>	Ampollas destechadas	Hiperqueratosis generalizada marrón negruzca. Distrofia ungueal	Escama rugosa marrón	Escama rugosa marrón	Escamas amarillas
<b>Desde el nacimiento</b>	Sí	Sí	No	No	Sí
<b>Hiperqueratosis palmoplantar</b>	No	Sí	No	No	Sí
<b>Ampollas</b>	Sí	Sí	No	No	No
<b>Compromiso de otros órganos</b>	No	No	No	No	No



**Foto 1:** Tinción con hematoxilina y eosina a 200x: hiperqueratosis, vacuolización perinuclear de queratinocitos en capas granular y espinosa. Abundantes gránulos de queratohialina.



**Foto 2:** Ictiosis epidermolítica (etapa neonatal): piel eritematosa, erosiones secundarias a ampollas destechadas.



**Foto 3:** Ictiosis epidermolítica (etapa infantil): hiperqueratosis con gruesos cordones verrugosos paralelos en rodillas y muñecas. Distrofia ungueal.

## Serie de casos

### Paciente 1

Niña de 4 días de vida con erosiones cutáneas presentes desde el nacimiento, distribuidas en todo el tegumento, sobre una base eritematosa, secundarias a ampollas destechadas (foto 2). Sin compromiso palmoplantar. En buen estado general. Entre los primeros 15 días de vida y los cuatro meses sufrió varios episodios de infecciones graves tanto bacterianas como micóticas. Al finalizar su cuarto mes, la formación de ampollas comenzó a disminuir, dando lugar a hiperqueratosis lineal a predominio de pliegues, con menos episodios infecciosos. Antecedentes familiares: abuela con psoriasis.

### Paciente 2

Niña de 7 años con hiperqueratosis a predominio de áreas de flexión que compromete rodillas, codos, axilas, huecos poplíteos, fosas nasales y dorso de pie sobre una base eritematosa (foto 3). Antecedentes personales: internación a los 28 días por infección cutánea y presencia de ampollas e hiperqueratosis desde los 8 meses de vida. Presentó múltiples episodios de infección en piel y requirió internación en dos oportunidades. Inició terapia con acitretín a 0,5 mg/kg/día con mejoría de las lesiones, sin aparición de nuevas ampollas, debiendo discontinuar el tratamiento por motivos socioeconómicos. Antecedentes familiares: madre con retraso mental.

### Paciente 3

Niño de 4 años y 7 meses que presenta desde los dos años de vida pápulas marrones, de superficie verrugosa, no pruriginosas, que siguen las líneas de Blaschko, que compromete región derecha de tórax, abdomen, glúteo y cara posterior de miembro inferior (foto 4). Leve retraso madurativo y escoliosis.

### Paciente 4

Niña de 6 años que presenta desde los 2 años pápulas marrón oscuro de superficie verrugosa con áreas eritematosas, distribuidas en forma bilateral, tanto anterior como posterior, en cuello, tronco, glúteos y miembros inferiores (foto 5). Antecedentes relevantes: impétigo y broncoespasmos a repetición.

### Paciente 5

Niño de 6 meses que presenta desde el nacimiento hiperqueratosis palmoplantar, con escamas amarillas y gruesas que no se desprenden con facilidad; borde eritematoso que delimita la piel afectada de la sana y sin tendencia a que la

escama comprometa dorso de manos ni pies (foto 6). Por referencia materna el padre presenta compromiso palmo-plantar similar y tíos con postración sin causa que hayamos podido determinar.

En ninguno de los cinco pacientes presentados se demostró padres consanguíneos, con la salvedad del paciente N° 2, del que no se tienen datos fehacientes de la línea paterna.

## Discusión

En el consenso que tuvo lugar en Francia en 2009 se realizó una revisión de las diferentes formas de ictiosis, donde se las divide en sindrómicas y no sindrómicas. Incluidas en estas últimas se encuentran las ictiosis queratinopáticas, que presentan alteraciones en los genes que codifican a las citoqueratinas. Dentro de este grupo se clasificaron en formas mayores, donde se ubica la ictiosis epidermolítica, antes conocida como eritrodermia ictiosiforme ampollar congénita, con herencia autosómica dominante; y formas menores, que incluyen el nevo epidermolítico, que resultaría de un mosaicismo somático.<sup>4</sup>

La ictiosis epidermolítica (IE) es un desorden autosómico dominante, con un 100% de penetrancia, que en el 50% de los pacientes puede presentarse como mutación espontánea<sup>5,6</sup> en los genes KRT1 (cromosoma 12q11-13)<sup>7,8,9</sup> y KRT10 (cromosoma 17q21-22),<sup>7,10</sup> que codifican las citoqueratinas 1 y 10 respectivamente.<sup>11-15</sup> Éstas se encuentran distribuidas en todo el tegumento, incluidas palmas y plantas. La citoqueratina 9, de ubicación única palmoplantar, es el reemplazo natural de la 10. Esto explica el menor compromiso palmoplantar cuando existen mutaciones de esta última.<sup>15</sup>

La IE se expresa en el recién nacido y en los primeros meses de vida como una enfermedad ampollar extendida, con eritema y descamación que deja grandes áreas de piel desnuda.<sup>9</sup> La sepsis y los desequilibrios hidroelectrolíticos causan morbimortalidad en los niños afectados. En los meses posteriores las lesiones ampollares son sustituidas por la aparición de lesiones hiperqueratósicas lineales y paralelas que comprometen sitios de flexión como muñecas, tobillos, codos, axilas y rodillas (piel de serpiente).<sup>16</sup> En años posteriores la piel se vuelve ictiosiforme, con grandes áreas hiperqueratósicas. La epidermis se puede macerar y sobreinfectar con bacterias, lo que produce un olor fétido<sup>15</sup> y formación de nuevas ampollas. Además, pueden presentar pelos envainados en la base y distrofia ungueal.<sup>16</sup> Nuestros pacientes 1 y 2 corresponden a esta forma. Otros hallazgos asociados son las anomalías en la postura, la marcha, afectación del cuero cabelludo y dermatitis perioral,<sup>11</sup> no evidenciadas en nuestros pacientes.

Existen distintas formas de presentación clínica, lo que lleva a la descripción de 6 tipos, basados en el compromiso o no



**Foto 4:** Nevo verrugoso epidermolítico unilateral. Pápulas marrones verrugosas que siguen las líneas de Blaschko.

de palmas y plantas,<sup>11,17,18</sup> (tabla II) todos con patrón histopatológico de hiperqueratosis epidermolítica.

Los diagnósticos diferenciales de la IE en la etapa neonatal incluyen a la epidermolisis ampollar simple y el síndrome estafilocócico de la piel escaldada.<sup>19</sup> El antecedente de un familiar de primer grado afectado colabora con el diagnóstico. Las variedades en mosaico ocurren esporádicamente y se presentan como un nevo epidérmico sistematizado que sigue las líneas de Blaschko, de forma unilateral o bilateral, y en la histopatología evidencian hiperqueratosis epidermolítica. Esta variante corresponde a nuestros pacientes 3 y 4. Cuando esta forma es muy extendida, existe más riesgo de que las líneas germinales presenten la mutación poscigótica de las citoqueratinas 1 o 10, con la consecuente posibilidad de transmisión a la descendencia de la forma clínica generalizada de IE.<sup>11,12,14,18</sup>



**Foto 5:** Nevo verrugoso epidermolítico bilateral. Pápulas marrones verrugosas y áreas eritematosas que siguen las líneas de Blaschko.



**Foto 6:** Hiperqueratosis palmoplantar epidermolítica. Hiperqueratosis palmoplantar no transgredens con borde eritematoso.

Las variedades en mosaico plantean el diagnóstico diferencial con los nevos epidérmicos verrugosos.

La hiperqueratosis epidermolítica palmoplantar de Vörner es una queratodermia hereditaria autosómica dominante que puede ser causada por la mutación en el gen que codifica la citoqueratina 9 (cromosoma 17q12),<sup>20</sup> de ubicación exclusiva palmoplantar. Se manifiesta de tres formas clínicas: difusa (simétrica, evidente al momento del nacimiento); focal (grandes masas de queratina en sitios de fricción recurrente) y punctata (queratosis como gotas de lluvia palmoplantar).<sup>3,18</sup> Estos tres grupos se subclasifican en: queratodermia simple con queratodermia palmoplantar solamente, queratodermia compleja con queratodermia palmoplantar y en áreas no volares (pelo, uñas, dientes) y queratodermia sindrómica con queratodermia palmoplantar asociada a trastornos en otros órganos, incluyendo sordera y procesos malignos.<sup>18</sup>

El paciente 5 presenta la variedad clínica de queratodermia palmoplantar epidermolítica difusa simple; ésta se presenta a las pocas semanas de vida como una hiperqueratosis palmoplantar no transgredens, con un halo eritematoso que delimita la piel afectada de la normal. En algunos casos pueden existir ampollas al inicio de la enfermedad o durante el tratamiento con retinoides.<sup>3</sup>

La queratodermia palmoplantar epidermolítica se debe diferenciar de otras queratodermias hereditarias palmoplantares, como por ejemplo la de Unna Thost, clínicamente iguales, pero sin hallazgos histopatológicos de hiperqueratosis epidermolítica.<sup>21</sup>

Para el diagnóstico de algunas de las ictiosis hereditarias se encuentran disponibles estudios prenatales. Inicialmente se realizaba con la biopsia cutánea fetal entre las semanas 20 a 22. Actualmente el análisis del ADN obtenido de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico es el examen de elección.<sup>22</sup>

Ninguno de los casos presentados tiene cura posible hasta el momento, por lo que el pilar fundamental del tratamiento se basa en reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El uso de retinoides tópicos y orales colabora en reducir la hiperqueratosis.<sup>3-10</sup> Los retinoides orales como el acitretín se deben utilizar con precaución, ya que mejoran las lesiones hiperqueratósicas en un período de 1 a 3 meses, pero aumentan la fragilidad cutánea y la formación de ampollas.<sup>5,18</sup> Las manifestaciones clínicas recurren una vez suspendida la medicación.<sup>23</sup>

Si se tiene en cuenta el carácter autosómico dominante de estas patologías y la posibilidad de afectación gonadal en el caso del mosaicismo, es importante un adecuado asesoramiento genético.

**TABLA II. Clasificación de ictiosis epidermolíticas.**

	NPS 1	NPS 2	NPS 3	PS 1	PS 2	PS 3
<b>Palmas/plantas hiperqueratosis</b>	No	No	No	Sí	Sí	Sí
<b>Palmas/plantas superficial</b>	Normal	Normal	Hiperlineal/mínima escama	Suave	Suave	Cerebriforme
<b>Contracturas digitales</b>	No	No	No	No	Sí	No
<b>Escama</b>	Hystrix	Marrón	Fina, blanca	Suave	Blanca, descamado	Bronceado
<b>Eritrodermia</b>	No	No	Sí	No	Sí	No
<b>Ampollas</b>	Sí	Sí	Sí	Localizada	Sí	Neonatal

## Bibliografía

- Lever W.F., Schaumburg-Lever G. Enfermedades congénitas (genodermatosis), en *Histopatología de la piel*, Ed. Inter-Médica, Buenos Aires, 1991, 63-97.
- Bergman R., Khamaysi Z., Sprecher E. A unique pattern of dyskeratosis characterizes epidermolytic hyperkeratosis and epidermolytic palmoplantar keratoderma, *Am. J. Dermatopathol.*, 2008, 30:101-105.
- Panzarelli A. y Camejo O. Queratodermia palmoplantar de Vörner, *Dermatología venezolana*, 2000, 38:72-74.
- Oji V., Tadini G., Akiyama M., Bardón C.B. et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 63: 607-641.
- Ross R., DiGiovanna J., Capaldi L., Argenyi Z. et al. Histopathologic Characterization of Epidermolytic Hyperkeratosis: A Systematic Review of Histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59:86-90.
- Tinsa F., Gharbi A., Essid A., Driss M. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: a sporadic case produce by a new KRT 10 gene mutation, *Pediatr. Dermatol.*, 2009, 26: 490-491.
- Pueyo S.T. Enfermedades hereditarias, en Pueyo S.T. y Valverde R.A., *Dermatología neonatal*, Ed. Artes Graficas Buschi S.A, Buenos Aires, 2005:383-410.
- O'Neill M.J.F., Bellus G.A., McKusick V.A., Scott A.F. Keratin1. Online mendelian inheritance in man. Última actualización, 7 de octubre de 2009. [En línea], <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/139350>>.
- Boente M. del C. Alteraciones de la queratinización. En Larralde M., Abad E., Luna P., *Dermatología pediátrica*, Ed. Journal, Buenos Aires, 2010:138-147.
- O'Neill M.J.F., Bellus G.A., McKusick V.A. Epidermolytic hyperkeratosis; EHK. Online mendelian inheritance in man. Última actualización, 8 de mayo de 2009. [En línea], <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/113800>>.
- Richard G., Ringpfeil F. Ictiosis, eritroqueratodermias y enfermedades relacionadas, en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., *Dermatología*, Ed. Elsevier, España, 2004, 775-808.
- Covaciu C., Castori M, De Luca N., Ghirri P. et al. Lethal autosomal recessive epidermolytic ichthyosis due to a novel donor splice-site mutation in KRT10, *Br. J. Dermatol.* 2010, 162:1384-1387.
- Tsubota A., Akiyama M., Sakai K., Goto M. et al. Keratin 1 Gene Mutation Detected in Epidermal Nevus with Epidermolytic Hyperkeratosis, *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127:1371-1374.
- Bolling M.C., Bladergroen R.S., Stenseel M.A.M., Willemsen M. et al. A novel mutation in the L12 domain of keratin 1 is associated with mild epidermolytic ichthyosis, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162: 875-879.
- Morais P., Mota A., Baudrier T., Lopes J.M. et al. Epidermolytic hyperkeratosis with palmoplantar keratoderma in a patient with KRT10 mutation, *Eur. J. Dermatol.*, 2009, 19:333-336.
- Cordero A.A. Queratodermis, en Cordero A.A., *Trastornos de la queratinización. Ictiosis. Estados ictiosiformes*, Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1997, 35-45.
- DiGiovanna J.J., Bale S.J. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis, *Arch. Dermatol.*, 1994, 130:1026-1035.
- Stevens P., Kelsell D., Leigh I. Queratodermias palmoplantares hereditarias, en Freedberg I.H., Eisen A.Z., Wolff K. et al. *Fitzpatrick: dermatología en medicina general*, Ed. Panamericana, España, 2005, 575-586.
- Cheng S., Moss C., Upton C., Levell N. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma clinically resembling neonatal staphylococcal scalded skin syndrome, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009, 37:747-750.
- O'Neill M.J.F., McKusick V.A., Lurie I.W. Palmoplantar keratoderma, epidermolytic, EPPK. Online mendelian inheritance in man. Última actualización, 8 de diciembre de 2009. [En línea], <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/144200>>.
- Rivitti Machado M.C. Queratodermias palmoplantares, en Larralde M, Abad E, Luna P., *Dermatología pediátrica*, Ed. Journal, Buenos Aires, 2010, 147-155.
- Luu M., Cantatore J.L., Glick S.A. Prenatal diagnosis of genodermatoses: current scope and future capabilities, *Int. J. Dermatol.*, 2010, 49:353-361.
- Kocaturk E., Zemheri E., Kavala M., Aktas S. et al. Two cases of linear epidermolytic hyperkeratosis: therapeutic challenge with acitretin, *E. J. D.*, 2010, 20:404-405.