

Caso clínico

Hiperqueratosis epidermolítica

Enriqueta Morales,* Alberto Ramos Garibay,** Isabel Cristina Valente Duarte de Sousa***

RESUMEN

La hiperqueratosis epidermolítica, conocida también como “eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa”, es una genodermatosis infrecuente, con patrón de herencia autosómico dominante, aunque incluso 50% de los pacientes experimentan mutaciones *de novo*. Se distingue por eritrodermia y ampollas secundarias a traumatismos mínimos, que se manifiestan desde el nacimiento y que evolucionan a ictiosis generalizada a lo largo de la vida, predominantemente en las zonas de flexión. El diagnóstico se determina con base en las manifestaciones clínicas y por confirmación histológica. La piedra angular del tratamiento son los emolientes tópicos. El pronóstico es bueno para la vida; sin embargo, los pacientes pueden padecer alteraciones funcionales, secundarias a queratodermia palmoplantar, y contracturas en flexión de las manos. Exponemos el caso de un paciente de cuatro años de edad con diagnóstico de hiperqueratosis epidermolítica, inicialmente considerada dermatitis atópica, y realizamos una breve revisión de la bibliografía médica.

Palabras clave: hiperqueratosis epidermolítica, eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa.

ABSTRACT

Epidermolytic hyperkeratosis, also known as bullous congenital ichthyosiform erythroderma, is a rare autosomal dominant genodermatosis, although up to 50% of cases represent new mutations. Epidermolytic hyperkeratosis presents as a bullous disease in newborns, followed by a lifelong ichthyotic skin disorder. Diagnosis is based on the clinical manifestations and the histological features. Treatment is symptomatic, with topical emollients being the mainstay of treatment. The prognosis is usually good; nevertheless, some patients may present hand contractures that impair function. We present the case of a 4-year-old male patient with epidermolytic hyperkeratosis, initially diagnosed as atopic dermatitis. A review of the literature is made.

Key words: epidermolytic hyperkeratosis, bullous congenital ichthyosiform erythroderma.

La hiperqueratosis epidermolítica, conocida también como “eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa”, fue descrita por primera vez por Brocq, en 1902, como una forma de eritrodermia ictiosiforme, en la que aparecen ampollas desde el nacimiento.¹ Es una genodermatosis con patrón de herencia autosómico dominante, aunque en 50% de los casos se manifiesta como mutación *de novo*.¹⁻⁴ También se han descrito casos recesivos.⁴ La causa son los defectos en

las citoqueratinas que forman los filamentos intermedios.² Las citoqueratinas afectadas son la 1 (K1) y la 10 (K10), las cuales predominan en los estratos suprabasales de la epidermis.^{1,2,4}

En este artículo exponemos un caso de hiperqueratosis epidermolítica y hacemos una revisión de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de cuatro años de edad, llevado a nuestro centro por padecer “resequedad” desde el nacimiento, a decir de la madre. La resequedad fue diagnosticada por un facultativo como dermatitis atópica, por lo que indicó una crema, pero no disminuyó el cuadro. En la exploración física se encontró una dermatosis diseminada en la cabeza, el cuello, las extremidades superiores y las extremidades inferiores. En la cabeza afectaba la piel cabelluda y las mejillas; en el cuello, la cara anterior; en las extremidades superiores, los pliegues antecubitales, las caras anterior y posterior del antebrazo y las caras dorsal y palmar de las manos, y en las extremidades inferiores, de manera bila-

* Médico adscrito al servicio de Dermatología Pediátrica.

** Médico adscrito al servicio de Dermatopatología.

*** Dermatóloga egresada.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, México, DF.

Correspondencia: Dra. Enriqueta Morales. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Dr. Vértiz 464, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF.

Recibido: abril, 2012. Aceptado: julio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Morales E, Ramos-Garibay A, Valente-Duarte de Sousa IC. Hiperqueratosis epidermolítica. Dermatol Rev Mex 2012;56(5):303-307.

www.nietoeditores.com.mx

teral y simétrica, las rodillas, los tobillos y el dorso y las plantas de los pies, con dermatosis de aspecto monofórmico, constituida por escama hipercrómica, liquenificación y xerosis, de evolución crónica y ligeramente pruriginosa (Figuras 1 a 4). En la consulta general se determinó el diagnóstico de dermatitis atópica y se indicó manejo con *cold cream*, aceite de ajonjolí y antihistamínicos. Se envió al paciente al servicio de Dermatología Pediátrica, donde, con base en la historia clínica de eritema generalizado, ampollas y xerosis desde el nacimiento, se determinó el diagnóstico presuntivo de eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa, por lo que se decidió realizar una biopsia incisional. La biopsia de piel reportó epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica, acantosis irregular moderada con áreas de degeneración de queratinocitos

espinosos, dermis con papilomatosis y focos mínimos de linfocitos perivasculares (Figuras 5 y 6). Con estos datos se determinó el diagnóstico definitivo de hiperqueratosis epidermolítica. Fue llevado a revisión y en esa ocasión se indicaron, dos veces al día, *cold cream* con propilenglicol, urea a 20% y ácido salicílico a 3%, así como emolientes tópicos varias veces al día, con disminución de las lesiones.

DISCUSIÓN

Fisiopatología

En Biología y Patología el término *citoqueratina* se usa no sólo para describir las queratinas halladas en el citoplasma de las células epiteliales, sino también para distinguirlas de las llamadas “queratinas especializadas”, que se encuentran



Figura 1. Escama negra en el dorso de las manos y los antebrazos.



Figura 3. Escama negra en el dorso de los tobillos y los pies.



Figura 2. Escama negra y xerosis en los pliegues poplíteos.



Figura 4. Escama negra en la cara anterior del cuello.

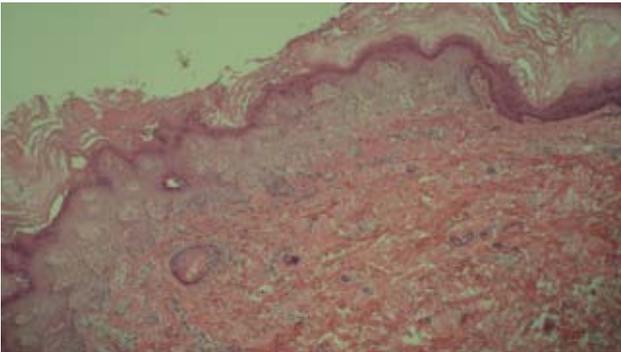


Figura 5. Discreta degeneración de los queratinocitos, principalmente en la capa granulosa (H y E, 10X).

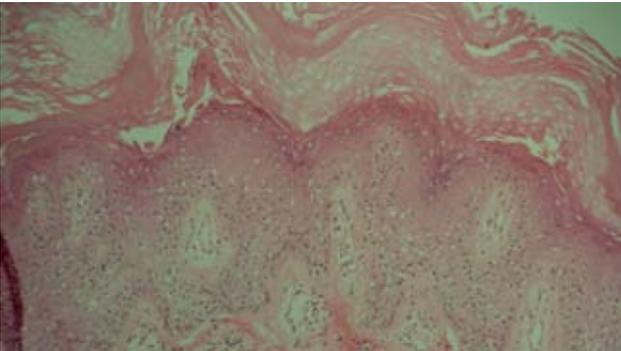


Figura 6. Epidermis con hiperqueratosis y pequeños focos de paraqueratosis. La capa espinosa muestra proyecciones puntiformes, y la dermis papilar, moderada reacción inflamatoria (H y E, 4X).

en las uñas y el pelo.⁵ Las queratinas son miembros de la familia de los filamentos intermedios y se agrupan en dos clases: las ácidas o tipo I (K9-K20) y las básicas o tipo II (K1-K8).^{2,4,5} Las citoqueratinas 1 y 10 están implicadas en la diferenciación suprabasal de los queratinocitos.¹ Cuando las citoqueratinas experimentan mutaciones puntuales, se asocian con la hiperqueratosis epidermolítica y la eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa, y generan células suprabasales que se fragmentan fácilmente, con epidermis hiperproliferativa e hiperqueratósica.⁵ Forman parte del túbulo de las glándulas sudoríparas ecrinas y son marcadores de queratinización por excelencia.⁵

La K1 pertenece al grupo II y es codificada por el cromosoma 12, mientras que la K10 es del grupo I y es codificada por el cromosoma 17.^{1,2} Se dice que la citoqueratina (CK) 10 inhibe la proliferación celular y la progresión del ciclo celular.⁵

Los filamentos intermedios son estructuras heteropoliméricas compuestas de heterodímeros de K1 unida

a K10.^{1,4} En las células epiteliales las queratinas son los ladrillos que conforman el citoesqueleto que provee estabilidad estructural ante situaciones de estrés mecánico.^{1,4}

Las mutaciones de estas queratinas conllevan a la formación de proteínas de queratina defectuosas, que a pesar de que pueden incorporarse a los filamentos intermedios, causan su disfunción.^{1,2,4} Esto genera colapso de queratinocitos, con subsecuentes citólisis y manifestaciones clínicas con formación de ampollas.^{1,2,4}

La hiperqueratosis y la ictiosis subsecuentes que se observan en estos pacientes se deben a un mecanismo de compensación para proteger contra la fragilidad cutánea, y así disminuir la probabilidad de formación de ampollas.¹

Epidemiología

No hay predilección por sexo o raza.^{1,6} Se manifiesta desde el nacimiento en un caso por cada 200,000 a 300,000 nacidos vivos.^{1,3,6}

Estos pacientes padecen morbilidad y mortalidad elevadas durante el periodo neonatal debido a infecciones secundarias, sepsis y desequilibrio hidroelectrolítico.^{1,5}

Clasificación

En 1994 DiGiovanna distinguió clínicamente los dos tipos de hiperqueratosis epidermolítica con base en la presencia o ausencia de queratodermia palmoplantar.^{1,2,7} En el primer grupo incluyó a los pacientes con afección palmoplantar, y en el segundo, a los pacientes que no tenían alteraciones en esas áreas. De cada una de estas formas clínicas se desglosan tres subtipos, según sus manifestaciones clínicas (Cuadro 1).^{2,7}

Manifestaciones clínicas

Aparece desde el nacimiento e inicia como eritrodermia generalizada, con fragilidad cutánea que causa descamación, así como ampollas, incluso con traumatismos menores, en la mayoría de los casos.^{1,2,4} Las ampollas son superficiales y grandes, y al romperse ocasionan grandes zonas de exulceración.¹ En los pliegues de flexión aparecen ulceraciones superficiales y zonas extensas de piel desnuda.^{2,6} Debido a la interrupción de la barrera epidérmica, en estos niños existe un mayor riesgo de infecciones severas, desequilibrio hidroelectrolítico y sepsis.¹⁻⁵

Hay disminución gradual de la eritrodermia y de las ampollas, que a los pocos meses evolucionan a placas hiperqueratósicas, de aspecto verrugoso, en las zonas de

Cuadro 1. Clasificación clínica de las hiperqueratosis epidermolíticas

<i>Sin hiperqueratosis palmoplantar severa (asociada con defectos de citoqueratina 10)</i>			<i>Con hiperqueratosis palmoplantar severa (asociada con defectos de citoqueratina 1)</i>		
1	2	3	1	2	3
Escamas blancas generalizadas y antecedentes de ampollas. Puede haber alteraciones de la marcha. Sin alteraciones palmoplantares y sin eritrodermia	Similar al tipo 1, pero con escamas marrón-negras, y sin anomalidades de la marcha	Similar a los tipos 1 y 2, con hiperlinealidad palmar y escamas escasas blancas con predominio en el tronco. Eritrodermia leve a moderada. Pueden existir anomalidades al caminar	Hiperqueratosis palmoplantar con superficie lisa, ausencia de contracturas y distribución limitada a áreas de flexión. No hay eritrodermia ni alteraciones de la marcha	Hiperqueratosis palmoplantar lisa con contracturas digitales e hiperqueratosis diseminada con predominio en superficies extensoras y flexurales. Eritrodermia leve a moderada. Pueden existir alteraciones de la marcha	Hiperqueratosis palmoplantar de superficie cerebriforme y escamas marrón generalizadas. Sin eritrodermia, sin contracturas y sin alteraciones de la marcha

Adaptada de Chen TS y de DiGiovanna JJ.^{1,7}

flexión, la piel cabelluda y los glúteos.^{2,4,5} La hiperqueratosis inicia a los tres meses de edad, con engrosamiento poco evidente de la piel o con escamas finas y pequeñas.¹ Con la edad las escamas se van haciendo más gruesas (adquieren aspecto de “cartón corrugado”) y la probabilidad de manifestar ampollas disminuye, aunque incluso 20% de los pacientes sigue teniendo ampollas hasta la vida adulta.^{1,6} También pueden existir lesiones con patrón en mosaico, que sigue las líneas de Blaschko.⁵ En esta fase la colonización bacteriana de las escamas maceradas causa un olor fétido distintivo, el cual puede aliviarse parcialmente con jabones antibacterianos.^{2,6} La hiperqueratosis se agrava con el sol y el calor.⁶

El pelo, las uñas y los dientes son normales, aunque algunos pacientes pueden padecer alteraciones ungueales.^{1,6}

La afección de las palmas y las plantas ocurre en 60% de los pacientes y se manifiesta con grados variables de hiperqueratosis, asociada, sobre todo, con mutaciones de CK1.^{1,6,7} La queratodermia palmoplantar puede originar fisuras y contracturas recurrentes y dolorosas, que pueden ocasionar incapacidad funcional.²

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico con correlación histológica.^{1,2,7-9} Los hallazgos histológicos de la hiperqueratosis epidermolítica son distintivos pero no únicos.¹ Las características histopatológicas de esta entidad fueron descritas por primera vez, en 1897, por Nikolsky.^{2,8} Existe hiperqueratosis marcada, hipergranulosis (con gránulos grandes de queratohialina), acantosis y degeneración hidrópica del estrato espinoso.^{1-3,8} Además, puede haber

disqueratosis en grados variables.^{1,8} Los pacientes con estos cambios a lo largo y a lo ancho de toda la epidermis tienen una enfermedad generalizada, mientras que los hallazgos focales se observan en pacientes con formas esporádicas en mosaico.¹

En los queratinocitos suprabasales se observan, mediante microscopia electrónica, aglomerados de filamentos intermedios de queratina cortos, truncados, densos, redondos u ovales.^{1,4,6}

La inmunohistoquímica muestra anomalidades de expresión de la citoqueratina 1 o 10.²

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y se enfoca a disminuir los síntomas.² La piedra angular del tratamiento son los emolientes tópicos.^{1-4,6-9} Existen reportes de mejoría clínica con dosis altas de betacarotenos, retinoides sistémicos o tópicos, glicerina a 10%, ácido láctico, alfa-hidroxiácidos, calcipotriol y urea; sin embargo, no existe un consenso sobre la administración de estos fármacos.^{1,2,6,9}

Los agentes queratolíticos son poco tolerados por estos pacientes debido a que las escamas se desprenden en bloques extensos.¹

El sobrecrecimiento bacteriano es común, sobre todo por *Staphylococcus aureus*, secundario a la acumulación y maceración de la escama, por lo que pueden usarse jabones antibacterianos suaves o limpiadores con clorhexidina.^{1,2} Los síntomas tienden a disminuir con la edad.¹

Se ha visto que los pacientes con mutaciones de K10 responden mejor al tratamiento tópico o sistémico con retinoides que los que tienen mutaciones de K1.²

Los recién nacidos con zonas grandes de piel exulcerada deben ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales.¹

CONCLUSIONES

El padecimiento de este paciente puede ser clasificado como una hiperqueratosis epidermolítica con afección palmoplantar tipo I, por la distribución de las lesiones, la existencia de ampollas al nacimiento y la ausencia de eritrodermia, de alteraciones de la marcha y de contracturas en flexión de las manos. El pronóstico es bueno para la vida y la función. A pesar de que esta enfermedad tiene un curso crónico, existe mejoría al pasar el tiempo.

Es importante pensar en diagnósticos alternos en pacientes que experimentan dermatitis atópica con mala respuesta al tratamiento. Por las manifestaciones clínicas de la eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa, muchos de los pacientes son erróneamente diagnosticados al inicio. El estudio histopatológico ayuda a complementar el diagnóstico. La importancia de un diagnóstico correcto reside en el apoyo y la explicación que se les proporcionen a los familiares del paciente, ya que el consejo genético es importante en el futuro, por la transmisión autosómica dominante de esta afección. Respecto al caso de este paciente, los padres estaban libres de la enfermedad, por lo que se deduce que hubo una mutación *de novo*.

El diagnóstico diferencial obligado en estos casos, por los hallazgos histopatológicos, incluye la ictiosis *hystrix*, considerada por algunos autores una variante de eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa, y la ictiosis

ampollosa de Siemens. Sin embargo, aunque en la ictiosis *hystrix* predomina la hiperqueratosis (que tiende a ser generalizada), no existen ampollas desde el nacimiento. La ictiosis ampollosa de Siemens se diferencia por una afección más evidente en la capa granulosa debida a defectos de la CK2.

REFERENCIAS

1. Chen TS, Metz BJ. Epidermolytic hyperkeratosis (bullous congenital ichthyosiform erythroderma). Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1112403-overview>
2. Kwak J, Maverakis E. Epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatol Online J* 2006;12(5):6.
3. Das S, Roy AK, Kar C, Maiti A. Epidermolytic hyperkeratosis with a rare digital contracture. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(4):280.
4. Müller FB, Huber M, Kinaciyan T, Hausser I, et al. A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet* 2006;15(7):1133-1141.
5. Aquino-Pérez CG, Jurado-Santa Cruz F. Citoqueratinas en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008;52(6):254-262.
6. Berrón-Ruiz AL, Beirana PA. Eritrodermia ictiosiforme congénita bulosa (revisión de la literatura y comunicación de los casos de la Clínica de Pediatría del Centro Dermatológico Pascua de 1990 a 1994). *Rev Cent Dermatol Pascua* 1995;4(2):68-73.
7. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 1994;130(8):1026-1035.
8. Ross R, DiGiovanna JJ, 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(1):86-90.
9. Achar A, Naskar B, Laha R, Ray S. Epidermolytic hyperkeratosis: a case report. *J Indian Med Assoc* 2009;107(3):171-172.