

Hiperqueratosis epidermolítica: un patrón histopatológico asociado a múltiples patologías.

ELIZABETH BALL

Resumen

Hiperqueratosis epidermolítica es la descripción histológica de un proceso patológico epitelial, generalmente dérmico, pero también mucoso. Representa una anomalía en la queratinización y maduración celular que puede ser de origen congénito o adquirido. Frost y van Scott introdujeron el término en 1966 para describir casos de dermatosis ictiosiformes que clínicamente correspondían a eritrodermia ictiosiforme ampollar congénita. Histopatológicamente, se caracteriza por hiperqueratosis compacta, densas colecciones de gránulos de queratohialina en el estrato granuloso y vacuolización perinuclear de los queratinocitos en el estrato espinoso y granuloso, confiriéndole a la epidermis un aspecto reticulado. Su expresión clínica es muy diversa: puede presentarse en forma generalizada en ciertos tipos de ictiosis, sistematizada, palmoplantar, como lesiones únicas o aisladas en piel o mucosas o como un hallazgo incidental en diferentes condiciones neoplásicas y no neoplásicas.

Palabras clave: *hiperqueratosis epidermolítica, trastorno de queratinización y maduración, congénito o adquirido.*

Epidermolytic hyperkeratosis: a histopathological pattern associated to multiple pathologies.

Abstract

Epidermolytic hyperkeratosis is the histologic description of a distinctive epithelial pathologic process, generally epidermal, but also mucosal. It represents a keratinization and epidermal maturation abnormality that may be congenital or acquired. Frost and van Scott introduced the term in 1966 to describe cases of ichthyosiform dermatosis that clinically corresponded to bullous congenital ichthyosis erythroderma. Histopathologically, it is characterized by compact hyperkeratosis, dense collections of coarse keratohyalin-like granules in the stratum granulosum and perinuclear vacuolization of the keratinocytes in the stratum granulosum and spinosum, giving the epidermis a reticulate appearance. Clinical expression is varied, including a generalized form in certain types of ichthyosis, a systematized form, a palmoplantar form, as solitary or isolated lesions on skin and mucosae, or as an incidental finding in many different neoplastic or non-neoplastic conditions.

Key words: *epidermolytic hyperkeratosis, maturation, keratinization, congenital, acquired.*

Etimológicamente, el término hiperqueratosis epidermolítica deriva del griego *hypér* (encima, exceso, superioridad), *kératos* (cuerno), *osis* (condición), *epi + derma* (piel) y *lýsis* (disolución)¹. Es un defecto congénito o adquirido de la queratinización y maduración epidérmica. Describe un peculiar proceso patológico epitelial, generalmente epidérmico, pero también mucoso².

El término fue introducido por Frost y van Scott en 1966 para describir casos de dermatosis ictiosiforme que clínicamente correspondían a eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar y que histopatológicamente presentaban lisis de las células epidérmicas combinada con un estrato córneo engrosado³. La descripción original de Frost y Van Scott es la siguiente: "la hiperqueratosis epidermolítica es un patrón histopatológico caracterizado por: a) vacuolización perinuclear de queratinocitos en el estrato espinoso y granuloso, b) queratinocitos que exhiben límites poco definidos que le confieren a la epidermis un aspecto reticulado, c) aumento en el número de cuerpos basofílicos con aspecto queratohialino y cuerpos eosinofílicos con aspecto trico-hialino, d) hiperqueratosis compacta del estrato córneo"³.

Ackerman en 1970 complementa esta descripción que ilustra más claramente el proceso patológico epidérmico²: "la hiperqueratosis es extrema. Densas colecciones de gránulos de queratohialina gruesos se notan por debajo del estrato córneo. El estrato superior de Malpighii demuestra vacuolización de las células y grandes espacios irregulares que separan grupos de células bien delimitadas. Otros rasgos incluyen acantosis moderada y material reticulado claro anfófilico formando límites celulares poco distintivos".

En las figuras 1, 2 y 3 se detallan estas características histopatológicas.

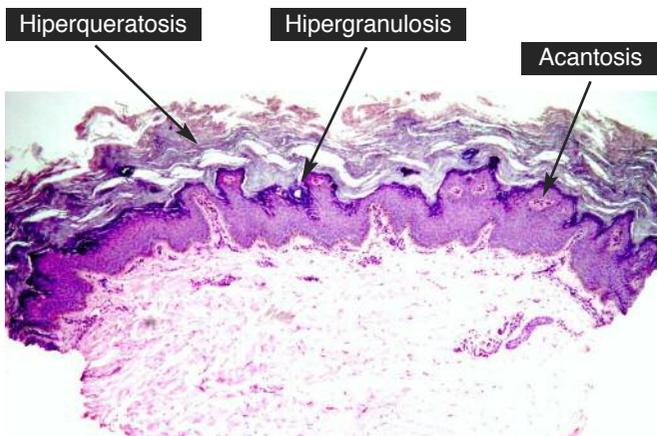


Figura 1. Hiperqueratosis epidermolítica. Hematoxilina-eosina (4x).

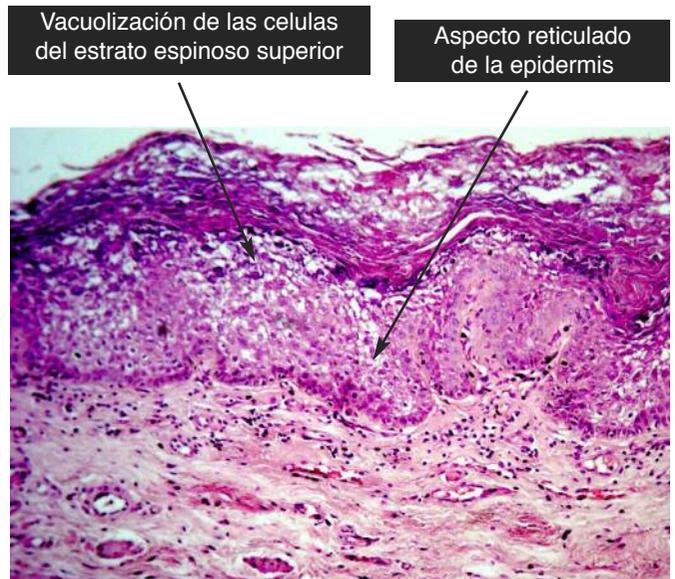


Figura 2. Hematoxilina-eosina (10x).

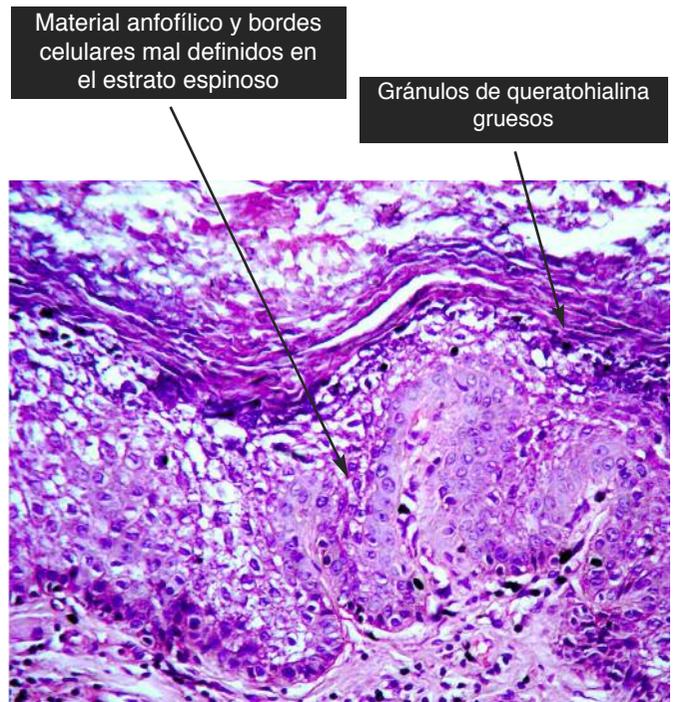


Figura 3. Hematoxilina-eosina (20x).

La hiperqueratosis epidermolítica representa una anomalía de la queratinización y maduración epidérmica que puede ser congénita o adquirida y se presenta con múltiples formas clínicas que incluyen⁴:

1. Forma generalizada con dos entidades clínicas:
 - a. Ictiosis epidermolítica: previamente conocida como eritrodermia ictiosiforme ampollar congénita o hiperqueratosis epidermolítica. Se trata de una rara forma de ictiosis asociada a fragilidad de la piel de herencia autosómica dominante. Es causada por mutaciones de los genes que codifican la queratina (KRT) 1 y 10 expresadas en los queratinocitos de la capa suprabasal de la epidermis⁵.
 - b. Ictiosis ampollar de Siemens: desorden autosómico dominante con manifestaciones clínicas más leves que la ictiosis epidermolítica. La hiperqueratosis se localiza sobre todo en las áreas flexoras, la fragilidad epidérmica es más superficial y no hay eritrodermia. La mutación afecta al gen que codifica la KRT2⁵.
2. Forma sistematizada que incluye dos entidades clínicas:
 - a. Nevus hiperqueratótico epidermolítico: se trata de la variante nevoide de la ictiosis epidermolítica que se manifiesta como lesiones ictiosiformes a lo largo de las líneas de Blaschko, alternando con zonas de piel normal. Ocurre como una mutación post-zigótica durante la embriogénesis, que produce mosaicismo. La mutación heterocigota afecta al gen de la KRT10 y está presente en las lesiones de la piel y ausente en la piel normal. Los pacientes con la variante nevoide de hiperqueratosis epidermolítica pueden tener descendencia con ictiosis epidermolítica generalizada. Clínicamente, el nevus hiperqueratótico epidermolítico es indistinguible del nevus epidérmico verrugoso, de modo que en todos los casos de nevus epidérmico verrugoso el estudio histopatológico es necesario. Si éste es consistente con hiperqueratosis epidermolítica, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de enfermedad generalizada en su descendencia⁵.
 - b. Ictiosis histrix de Curth-Marcklin: es un desorden autosómico dominante con extensas lesiones verrugosas e hiperqueratósicas localizadas o diseminadas. Puede acompañarse o no de queratodermia palmoplantar. Se debe a una mutación del dominio V2 de la KRT1⁵.
3. Forma palmoplantar en la queratodermia palmoplantar epidermolítica de tipo Vörner: es un desorden autosómico dominante que se desarrolla en los primeros meses de vida. Se manifiesta como una hiperqueratosis difusa de palmas y plantas, con bordes eritematosos bien delimitados. Otras características incluyen queratosis tipo almohadillas de los nudillos sobre la superficie flexora

de las articulaciones y uñas en vidrio de reloj. Varias mutaciones patogénicas que afectan KRT9 han sido identificadas en familias con la enfermedad⁵.

4. Lesión solitaria en el acantoma epidermolítico: clínicamente se presenta como una verruga. Se asocia a trauma y exposición solar⁶.
 5. Lesiones múltiples diseminadas de acantomas epidermolíticos en el tronco que simulan queratosis seborreicas^{7,8}, como resultado de terapia con PUVA⁹ y como lesiones verrugosas diseminadas en el escroto, área genital y perigenital^{10,11}. Estas formas diseminadas se han relacionado con exposición a la luz ultravioleta, trauma y rascado crónico sobre todo en el escroto. No se ha detectado virus papiloma humano¹².
- Tanto en las formas múltiples como solitarias se han detectado mutaciones en los genes de la KRT 1 y KRT10 13.
6. Variante folicular y folicular nevoide: esta condición infrecuente se presenta como pápulas foliculares de aspecto comedónico y distribución nevoide. La hiperqueratosis epidermolítica compromete al epitelio folicular y los ductos sebáceos¹⁴.
 7. Formas mucosas: se manifiestan como leucoplaquias en la mucosa genital y oral. El término clínico utilizado es leucoplaquia epidermolítica. Los dos primeros casos fueron descritos por Vakilzadeh y Happle en la mucosa oral en 1982¹⁵. Uno de los casos desarrolló un carcinoma espinocelular 12 años después, adyacente a la leucoplaquia¹⁶. En 1983 Kolde reportó un caso de leucoplaquia del prepucio con hiperqueratosis epidermolítica¹⁷. Se han reportado 5 casos de hiperqueratosis epidermolítica en la vulva y vagina que aparecen como pápulas de color blanco; no se observó atipia citológica ni infección por virus papiloma humano^{18,19}. Las lesiones pueden confundirse con condilomas o con papulosis bowenoide. Se ha implicado el trauma como agente causal.
 8. Como hallazgo incidental en múltiples condiciones neoplásicas y no neoplásicas que se incluyen en la Tabla 1 de la página siguiente.

Recientemente Gaertner reportó que en 500 especímenes de biopsias de piel consecutivas revisadas, 9 casos (1,8 %) presentaron hiperqueratosis epidermolítica incidental. Los 9 casos correspondían a excisiones asociadas a neoplasias: seis asociadas a excisiones de carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares o melanoma in situ y a nevus atípicos/dislásicos. El autor concluye que la hiperqueratosis epidermolítica incidental representa un marcador de extensos cambios mutagénicos en la piel secundarios a inflamación crónica, PUVA exposición solar o trauma²⁰.

Tabla 1. Hiperqueratosis epidermolítica en condiciones neoplásicas y no neoplásicas

TUMORES BENIGNOS Y HAMARTOMAS	LESIONES MALIGNAS Y PREMALIGNAS	CONDICIONES INFLAMATORIAS	OTRAS
Acantomas	Queratosis actínica	Acné inducido por drogas	Folículo piloso
Queratosis seborreica	Carcinoma basocelular	Granuloma anular	Porción intraepidérmica del ducto ecrino
Poros dilatados	Carcinoma espinocelular	Liquen amiloide	Cicatriz
Nevus epidérmico	Melanoma	Dermatitis numular	Tatuaje
Quiste epidérmico		Eritema reactivo	
Quiste triquilemal		Esclerosis sistémica	
Nevus comedónico			
Nevus comedónico			
Nevus displásico			
Nevus de unión y compuesto			

En conclusión, la hiperqueratosis epidermolítica es un patrón histopatológico epidérmico peculiar que se caracteriza microscópicamente a bajo aumento por hiperqueratosis acentuada, hipergranulosis y acantosis. A mayor aumento por gránulos de queratohialina gruesos, cambios vacuolares de los queratinocitos del estrato espinoso y granuloso y una epidermis de aspecto reticulado con material anfófilico y bordes celulares poco definidos. Representa un trastorno de la queratinización y maduración epidérmica, asociado a enfermedades congénitas o adquiridas y clínicamente tiene múltiples formas de presentación. ●

Referencias

- Dorland. Diccionario de Ciencias Médicas. Quinta edición. Buenos Aires. WB Saunders. 1976.
- Ackerman AB. Histopathologic Concept of Epidermolytic Hyperkeratosis. Arch Dermatol 1970; 102: 253-259.
- Frost P, Van Scott EJ. Ichthyosiform dermatosis. Arch Dermatol 1966; 94 (113-126)
- Weedon David. Weedon's Skin Pathology. Tercera edición. Churchill Livingstone Elsevier. 2010. Páginas 264-65.
- Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Keratin Gene Mutations in Disorders of Human Skin and its Appendages. Arch Biochem Biophys 2011; 508 (2): 123-137.
- Kazlouskaya V, Lambe J, Elston D. Solitary epidermolytic acanthoma. J Cut Pathol 2013; 40 (8): 701-7.
- Knipper JE, Hud JA, Cockerell CJ. Disseminated epidermolytic acanthoma. Am J Dermatopathology 1973 ; 15 (1): 70-2.
- Sanchez Carpintero I, España A, Idoate MA. Disseminated epidermolytic acanthoma probably related to trauma. Br J Dermatol 1999; 141 (4): 728-30.
- Nakagawa T, Nishimoto M, Takaiwa T. Disseminated epidermolytic acanthoma revealed by PUVA.
- Banky JP, Turner RJ, Hollowood K. Multiple scrotal epidermolytic acanthomas: secondary to trauma ?. Clin Exp Dermatol 2004; 29 (5): 489-91.

- Reguiai Z, Cribier B, Derancourt C, Perceau G, Bernard P. Multiple spreading epidermolytic acanthomas of the genital and perigenital skin. Dermatology 2005; 211 (2): 152-4.
- Kukreja T, Kronic A. Multiple epidermolytic acanthomas must not be confused with genital human papillomavirus infection. Acta Derm Venereol 2009; 89 (2): 169-71.
- Cohen PR, Ulmer R, Theriault A, et al. Epidermolytic acanthomas: clinical characteristics and immunohistochemical features. Am J Dermatopathol 1997; 19 (3): 232-41.
- Plewig G, Enno C. Nevoid follicular epidermolytic hyperkeratosis. Arch Dermatol 1975; 111 (2): 223-26.
- Vakilzadeh F, Happle R. Epidermolytic leukoplakia. J Cut Pathol 1982; 9(4): 267-70.
- Kolde G, Vakilzadeh F. Epidermolytic leukoplakia: and unusual precancerous condition. Z Hautkr 1986; 61 (9): 624-5
- Kolde G, Vakilzadeh F. Leukoplakia of the prepuce with epidermolytic hyperkeratosis: a case report. Acta Derm Venereol 1983; 63(6): 571-3.
- Moulin G, Granc MP, Ruiz J, Balme B. Acquired genital leukokeratosis in epidermolytic hyperkeratosis. Ann Dermatol Venereol 1984; 111(3): 277-80.
- Whitney A. High. Localized Epidermolytic Hyperkeratosis of the Female Genitalia: A case Report and Review of an Underappreciated Disorder of Women. MedGenMed 2005; 7 (4): 33. Published on line Nov 3 2005.
- Gaertner EM. Incidental cutaneous reaction patterns: epidermolytic hyperkeratosis, acantholytic dyskeratosis and Hayley-Hayley like acantholysis. A potential marker of premalignant skin changes. Journal of Skin Cancer 2011. Published on line.