

Acroqueratosis verruciforme de Hopf diagnosticada en un adulto

Acrokeratosis Verruciformis of Hopf Diagnosed in an Adult

M^a Teresa Bordel Gómez, Alberto Miranda Romero

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid. España.

Correspondencia:

M^a Teresa Bordel Gómez

c/ La Brasa N^o5. Moreruela de los Infanzones

CP 49731 Zamora. España

Tel.: (+34) 660 511 674

e-mail: maitebordel@aedv.es - matebordel@yahoo.es

Resumen

La acroqueratosis verruciforme de Hopf (AV) es una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, caracterizada por pápulas queratósicas, aisladas o agrupadas formando mosaicos, localizadas en dorso de manos, pies, brazos, codos y rodillas.

Presentamos el caso de una mujer de 61 años, que tenía un cuadro dermatológico de 30 años de evolución, sin síntomas subjetivos desde el inicio de la enfermedad, caracterizado por lesiones papulosas queratósicas simétricas en extremidades inferiores, con familiares portadores de un cuadro clínico semejante.

(Bordel Gómez MT, Miranda Romero A. Acroqueratosis verruciforme de Hopf diagnosticada en un adulto. Med Cutan Iber Lat Am 2005;33:27-30)

Palabras clave: acroqueratosis verruciforme, genodermatosis.

Summary

Acrokeratosis verruciformis is an autosomic dominant trasmission genodermatosis characterized by queratotic papules, isolated or grouped drawing mosaic located on the back of hands, feet, arms elbows and knees.

A 61 year-old woman that presented a dermatological condition of 30 years of evolution with no subjective symptoms is reported. It is characterized for simmetrical translucent queratotic papules on the leg and she has relatives with similar lesions.

Key words: acrokeratosis verruciformis, genodermatosis.

La acroqueratosis verruciforme de Hopf (AV) es una infrecuente genodermatosis, descrita por primera vez en 1931 por Hopf[1-2], que se caracteriza porque desde el punto de vista epidemiológico presenta una distribución mundial afectando a todas las razas, pudiéndose iniciar en la infancia o de forma tardía en la edad adulta.

Se manifiesta clínicamente por la presencia de numerosas pápulas queratósicas de color similar a la piel o marrón claro, que se localizan preferentemente en dorso de manos y pies, aunque también puede afectar a otras localizaciones como la cara, brazos o piernas.

Aunque muchos autores han relacionado la AV con la enfermedad de Darier[3, 4], postulando si se trata o no de una misma entidad clínica, por su frecuente asociación, hoy se acepta de forma unánime que se trata de dos entidades completamente independientes[1, 2, 5].

Caso clínico

Mujer de 61 años de edad, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus, hernia discal e intervenida quirúrgicamente de siringomielia dorsal, que fue remitida a nuestra consulta para la valoración de lesiones cutáneas totalmente asintomáticas presentes desde los 20 años de edad. Dichas lesiones comenzaron a nivel del dorso de ambos pies y fueron ascendiendo progresivamente hasta afectar a toda la pierna. En los últimos años la paciente refería la aparición de lesiones similares de forma aislada en muslos y antebrazos.

A la exploración física se apreciaban numerosas pápulas hiperqueratósicas poligonales de diámetro comprendido entre 0,3 y 0,7 cm, algunas de coloración marrónácea y otras de coloración similar a la piel, localizadas de forma muy cuantiosa en el dorso de ambos pies (Figura 1) extendiéndose a lo largo de todas las piernas (Figura 2). En la región pretibial también se observaban múltiples máculas



Figura 1. Detalle de las numerosas pápulas hiperqueratósicas marrónáceas localizadas en el dorso del pie izquierdo.

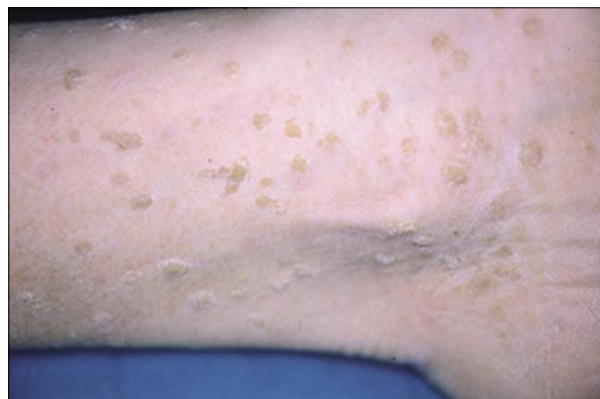


Figura 2. Tercio distal de la pierna donde se observan prominentes las pápulas queratósicas.

marrónáceas agrupadas en forma de mosaico (Figura 3), y ya de forma mucho menos llamativa y menos cuantiosa se apreciaban pápulas queratósicas muy prominentes dispuestas de forma aislada en la cara anterior de muslos y antebrazos. No se observó afectación palmo-plantar ni del resto de la superficie cutáneo-mucosa y a nivel ungueal tan sólo se apreció una discreta hiperqueratosis subungueal en los dedos de los pies.

En el interrogatorio realizado, la paciente refería varios miembros de su familia afectados con lesiones muy similares pero mucho menos numerosas, que no habían sido consultadas nunca.

Las pruebas de laboratorio realizadas (hemograma, VSG y bioquímica completa), fueron normales a excepción de una discreta hipercolesterolemia.

El estudio histopatológico de una lesión papulosa, puso de manifiesto una hiperqueratosis ortoqueratósica lamelar no compacta con bandas regulares onduladas, hipergranulosis y una importante acanto-papilomatosis, con proyecciones verticales de la epidermis en “torre de campanario”. No se observaron células disqueratósicas ni focos de paraqueratosis (Figura 4).

El estudio ultraestructural con microscopía electrónica no logró demostrar un efecto citopático viral, sin evidenciar en ningún momento partículas cristaloides en el interior de los núcleos de los queratinocitos (Figura 5). El estudio virológico se llevó a cabo mediante una PCR y tipificación con enzimas de restricción de una lesión papulosa, mediante extracción de DNA presente en la muestra y amplificación con iniciadores delimitantes de la región L1 del marco abierto de lectura del papiloma-virus humano, sin detectarse la presencia de ningún amplificado representativo del DNA del virus.

Ante las características clínicas e histopatológicas la paciente se diagnosticó de AV y realizamos un estudio familiar



Figura 3. Múltiples máculas de color marrónáceo localizadas en la región pretibial y agrupadas en forma de mosaico.

observando varios miembros afectados de dicha entidad en varias generaciones confirmando un patrón hereditario de tipo autosómico dominante.

Dada la naturaleza benigna del cuadro y desestimando desde un principio el tratamiento sistémico con etretinato dada su hipercolesterolemia y los escasos beneficios aportados, se instauró tratamiento tópico con queratolíticos (urea 10 % y ácido retinoico), Se consiguió una mejoría transitoria del aspecto clínico de las lesiones, manteniendo por el momento una conducta expectante.

Comentario

El carácter hereditario de esta entidad no fue descrito hasta el año 1962, cuando Nieldeman y McKusic, tras estudiar 24 casos de AV en cuatro generaciones de una misma familia, sugieren que el mecanismo de transmisión es autosómico dominante[6]. A pesar de ello, se han descrito un bajo

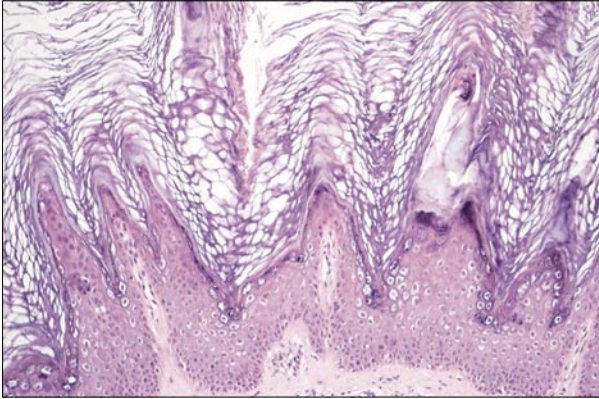


Figura 4. Estudio histopatológico de una lesión hipertrófica que demuestra la presencia de una hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis y una importante acanto-papilomatosis, con proyecciones verticales de la epidermis en "torre de campanario".

número de casos aislados en los que no ha sido posible comprobar este carácter hereditario[7, 8].

Clínicamente se caracteriza por pápulas queratósicas poligonales de superficie más o menos aplanada, marrónáceas o del color de la piel, que se localizan de forma electiva y simétrica en dorso de pies y manos, en codos y rodillas pudiendo afectar también a antebrazos, piernas e incluso cara. Pueden existir casos leves que tan solo se manifiesten por una acentuación de los pliegues cutáneos principalmente en las articulaciones metacarpofalángicas. Otras manifestaciones clínicas descritas son los pits palmo-plantares cubiertos por tapones corneales del tamaño de la cabeza de un alfiler y las alteraciones ungueales (estriaciones longitudinales, leuconiquia blanco-perlada e hiperqueratosis subungueal). En la literatura hay casos descritos de coexistencia con efélides, nevus pigmentarios, hiperhidrosis y excepcionalmente con déficit mental, alteraciones oculares, y síndrome del carcinoma basocelular nevoide[9].

Es obligado realizar diagnóstico diferencial de la AV con la enfermedad de Darier. La semejanza de la AV con las lesiones verrucosas acrales de la enfermedad de Darier fue descrita hace mucho tiempo y ello motivó la discusión entre la relación de estas dos entidades. Waisman[3] y Soto[4] consideran que ambas enfermedades son idénticas mientras que hay autores que consideran que se trata de diferente expresividad de una misma enfermedad genética[10] o por el contrario que son entidades totalmente distintas[1, 3, 5, 6]. Ambas enfermedades tienen un mismo mecanismo de transmisión autosómico dominante y comparten una serie de características clínicas como pápulas acrales de aspecto verruciforme, hiperqueratosis subungueal, leuconiquia, fisuras

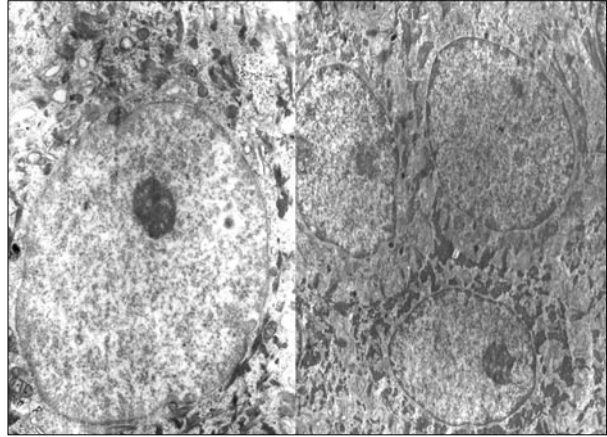


Figura 5. Estudio con microscopía electrónica: no se evidencian partículas cristaloides en el interior de los núcleos de los queratinocitos, signo de infección vírica.

longitudinales y queratodermia palmo-plantar. Sin embargo, la enfermedad de Darier es una disqueratosis acantolítica benigna que al contrario de la AV, tiene predilección por áreas seboreicas[5]. Recientemente se ha descrito una mutación en el gen de ATP2A2, a nivel de una ATP-asa, enzima que permite a la vez que la hidrólisis del ATP el paso de dos iones de calcio al interior de la membrana del RER. Este calcio es fundamental para la regulación y diferenciación celular epidérmica. Esta mutación había sido identificada previamente en la enfermedad de Darier generalizada, ello supone que se trata de dos enfermedades alélicas con diferente expresividad fenotípica[11].

Otras entidades con las que hay que hacer diagnóstico diferencial incluye la epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz[12], enfermedad rara que requiere una susceptibilidad singular a la infección cutánea por el virus del papiloma humano (VPH-5). Se manifiesta por lo general en la niñez y afecta principalmente al sexo femenino, siguiendo un patrón de herencia recesiva ligada al sexo. Las lesiones son mucho más diseminadas y frecuentemente se asocia a enfermedades neurológicas y psíquicas. Es frecuente su degeneración maligna a carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular y rhabdomyosarcoma. En el estudio histopatológico se aprecia abundante vacuolización epidérmica a nivel del estrato superior del cuerpo mucoso de Malpighio signo de infección vírica.

También hay que tener en cuenta el síndrome de Flegel (hiperqueratosis lenticular perstans), de transmisión autosómico dominante aunque hay casos esporádicos. Clínicamente se presenta como pápulas hiperqueratósicas rojizas con escamas córneas irregulares localizadas simétricamente en

EEII. El diagnóstico diferencial se basa en el estudio histopatológico encontrando una hiperqueratosis discreta, una ausencia de granulosa y un infiltrado inflamatorio linfocítico en dermis ausente en la AV, dato que sustentaría el diagnóstico[13].

Similar estructura histopatológica a la AV presentan la queratosis seborreica hipertrófica y la estuqueratosis con las que también debemos realizar diagnóstico diferencial, pero la localización típica de las lesiones de la AV nos ayudaría a su diagnóstico.

Histológicamente la AV se diferencia de las verrugas planas por la ausencia de vacuolización de las células de la epidermis en la AV y de las verrugas vulgares por la ausencia de paraqueratosis.

La AV carece de un tratamiento eficaz, el uso de queratolíticos tópicos, como la urea al 10% y el ácido retinoico tópi-

co consigue mejorar transitoriamente el aspecto clínico de las lesiones. El etretinato no aporta beneficios terapéuticos[5]. Podemos realizar otros tratamientos como destrucción local con nitrógeno líquido, excisión quirúrgica o mediante ablación con láser de CO₂[14].

En conclusión, consideramos que la presentación de este caso dada su expresividad clínica, tiene importancia para dar a conocer una entidad de origen genético poco frecuente, como es la AV, y que precisa de un diagnóstico diferencial clínico e histológico con entidades tan frecuentes en la clínica diaria como la verruga vulgar. Además por tratarse de una genodermatosis creemos que debería establecerse correctamente el diagnóstico de forma precoz para realizar seguimientos periódicos, circunstancia que no ocurrió en nuestra paciente cuyo diagnóstico se demoró años.

Bibliografía

1. Hopf G. Uebereinebishernichtbeschriebene disseminierte Keratose (Akrokeratosis verruciformis). *Dermatologische Zeitschrift* 1931; 60:227-50.
2. Hopf G. Morphologische und pathogenetische Untersuchungen über primäre Keratosen. *Arch Dermat Syphil* 1933;167: 344.
3. Niedelman ML, McKusick V. Acrokeratosis verruciformis (Hopf). A follow-up study. *Arch Dermatol* 1962;86:779-82.
4. Schueller WA. Acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Arch Dermatol* 1972;106:81-3.
5. Torne Escasany R, López Gil F, Umberto Millet P. Hopf's acrokeratosis verruciformis. Communication of a non-familial case. *Med Cutan Iber Lat Am* 1987;15:441-3.
6. Humbert P, Laurent R, Faivre B, Agache P. Nevoid. Basal Cell Carcinoma Syndrome and acrokeratosis verruciformis: occurrence of two rare Inherited Autosomal Dominant Conditions in the same patient. *Dermatologica* 1990;180:169-170.
7. Waisman, M. Verruciform manifestations of keratosis follicularis; including reappraisal of hard nevi (Unna). *Arch Dermatol* 1960;81: 39-52.
8. Soto De Delas J, Leache A, Vázquez J, Idoate M, et al. Enfermedad de Darier, Acroqueratosis Verruciforme de Hopf. ¿Una enfermedad? *Actas Dermosifiliogr* 1989;80: 841-5.
9. Herndon JH, Wilson JD. Acrokeratosis verruciformis (Hopf) and Darier's disease. Genetic evidence for a unitary origin. *Arch Dermatol* 1966;93:305-10.
10. Panja RK. Acrokeratosis verruciformis: (Hopf)-A clinical entity? *Br J Dermatol* 1977;96:643-52.
11. Dhitavat J, Macfarlane S, Dode L, Leslie N, et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf is caused by mutation in ATP2A2: evidence that it is allelic to Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2003;120:229-32.
12. Casals Andreu M, Rodríguez Cañas T, Garcíandia C, Artola JL, et al. Acroqueratosis verruciforme de Hopf de presentación atípica. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:533-5.
13. Buchner SA. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease). *Acta Derm Venereol* 1988;68:341-5.
14. Chapman-Rolle L, DePadova-Elder SM, Ryan E, Kantor GR. Persistent flat-topped papules on the extremities. Acrokeratosis verruciformis (AKV) of Hopf. *Arch Dermatol* 1994;130:508-9, 511-2.