

Dermatosis que cursan con acantólisis

Acantholytic dermatoses

Cecilia Laguna Argente, Juan José Vilata Corell, Blanca Martín González

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Correspondencia:

Cecilia Laguna Argente
Servicio de Dermatología-Hospital General
Universitario de Valencia
Av. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
Tel.: 961 97 20 00 (extensión 52119) 630221801
Fax: 961 97 21 30
e-mail: cecipru@comv.es

Resumen

La acantólisis consiste en la pérdida de conexión entre los queratinocitos de la epidermis como resultado de la destrucción de los desmosomas intercelulares que conlleva a la formación de hendiduras y vesículas intraepidérmicas. La acantólisis aparece clásicamente en la enfermedad de Hailey-Hailey, la enfermedad de Darier, la dermatitis acantolítica transitoria, el grupo de los pénfigos, la infección por herpesvirus o el disqueratoma verrucoso. Además puede ocurrir en el síndrome estafilocócico de la piel escaldada, el impétigo, la queratosis actínica acantolítica o el carcinoma epidermoide acantolítico. Por último, la acantólisis también puede ser un hallazgo incidental. Se ha descrito en multitud de trastornos epiteliales benignos y malignos, lesiones fibrohistiocitarias, lesiones melanocíticas y lesiones inflamatorias. Estos cambios histopatológicos pueden aparecer tanto dentro de la lesión como sobre la piel sana adyacente. La causa de este hallazgo incidental permanece desconocida.

(Laguna Argente C, Vilata Corell JJ, Martín González B. Dermatosis que cursan con acantólisis. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:255-262)

Palabras clave: acantólisis, enfermedades acantolíticas, acantólisis incidental.

Summary

Acantholysis is the loss of cohesion between keratinocytes as a result of dissolution of intercellular desmosomal connections, resulting in clefts or intraepidermal vesicles. Acantholysis occurs classically in Hailey-Hailey's disease, Darier's disease, transient acantholytic dermatitis, group of penphigus, herpesvirus infection or warty dyskeratoma. But acantholysis may also occur in staphylococcal scalded skin syndrome, impetigo, acantholytic actinic keratosis, acantholytic squamous cell carcinoma or being an incidental finding or artifact.

Focal incidental acantholysis has been noted as an incidental finding in association with benign and malignant epithelial lesions, fibrohistiocytic lesions, inflammatory lesions, melanocytic lesions and miscellaneous lesions. The pathologic changes either are observed within the lesion or in the immediately adjacent epithelium. The cause of this clinically condition remains to be determined.

Key words: acantholysis, acantholytic diseases, incidental acantholysis.

La acantólisis consiste en la pérdida de conexión de los queratinocitos de la epidermis que conlleva a la formación de hendiduras o vesículas. Además de los trastornos que cursan clásicamente con acantólisis y en los que precisamente es la acantólisis el dato que buscamos a nivel histopatológico para hacer el diagnóstico (Hailey-Hailey, grupo pénfigos, etc.), existen otros trastornos que pueden tener variantes acantolíticas como el carcinoma epidermoide acantolítico. También existen

multitud de patologías en las que se ha descrito acantólisis como hallazgo incidental (Tabla 1).

Enfermedad de Hailey-Hailey o pénfigo benigno familiar

Trastorno autosómico dominante que afecta al gen ATP2C1 (cromosoma 3)[1]. Este gen codifica una bomba de calcio

Tabla 1. Clasificación

Enfermedades acantolíticas clásicas	Enfermedades que pueden cursar con acantólisis
- Hailey-Hailey	- Impétigo
- Darier	- Síndrome piel escaldada
- Grover	- Queratosis actínica acantolítica
- Grupo pénfigos	- Carcinoma epidermoide acantolítico
- Disqueratoma verrucoso	- Acantólisis incidental

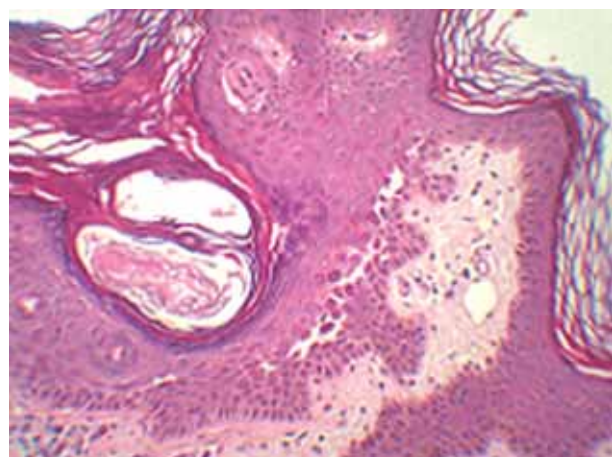
cuya función es aportar dicho elemento al interior del aparato de Golgi y que resulta fundamental para la síntesis proteica. La alteración de esta ATP-asa conlleva una disminución del calcio a dicho nivel provocando un déficit en la síntesis de las proteínas de adhesión intercelular[2]. La historia familiar en estos pacientes es positiva. La clínica consiste en la aparición de vesículas que se rellenan de contenido turbio y que evolucionan a la formación de erosiones y fisuras muy pruriginosas que si se infectan dan lugar a masas vegetantes malolientes (Figuras 1 y 2). La localización principal de estas lesiones son las zonas de fricción: axilas, ingles región submamaria y zonas laterales del cuello. La enfermedad suele comenzar en la adolescencia o inicio de la vida adulta y cursa a brotes exacerbados por las infecciones, el calor y la luz UV[3].

A nivel histológico observamos acantólisis que en las fases iniciales conducirá a la formación de fisuras supraba-sales y que en fases avanzadas puede afectar a todo el espesor de la epidermis (Figuras 3 y 4). La acantólisis puede ser parcial, conservando las células parte de sus uniones intercelulares lo que da lugar a la típica imagen de muro de ladrillo derrumbado. La inmunofluorescencia directa (IFD) a diferencia del pénfigo es negativa[4].

**Figura 1.** Enfermedad de Hailey-Hailey. Vesículas turbias.**Figura 2.** Enfermedad de Hailey-Hailey. Fisuras.

Enfermedad de Darier

Trastorno autosómico dominante en el que se produce una alteración de la queratinización. El defecto genético se localiza a nivel del gen ATP2A2 (cromosoma 12)[5] el cual sintetiza una ATP-asa de calcio. Se han descrito multitud de mutaciones para este gen. Suele iniciarse en la adolescencia y las lesiones consisten en pápulas rojo marrónáceas de superficie costrosa oleosa y verrucosa que afecta a áreas seborreicas. Las uñas muestran hiperqueratosis subungueal, fragilidad y astillamiento con estrías longitudinales de color blanco y rojo con un pequeño corte triangular del borde libre (Figura 5). A nivel de la mucosa oral pueden aparecer pápulas que dan a la misma un aspecto en empedrado. En palmas aparecen depresiones puntiformes. Además, el dorso de manos y cara anterior de piernas pueden presentar pápulas verrucosas con aspecto de verrugas planas. Normal-

**Figura 3.** Hailey-Hailey. Acantólisis suprabasal.

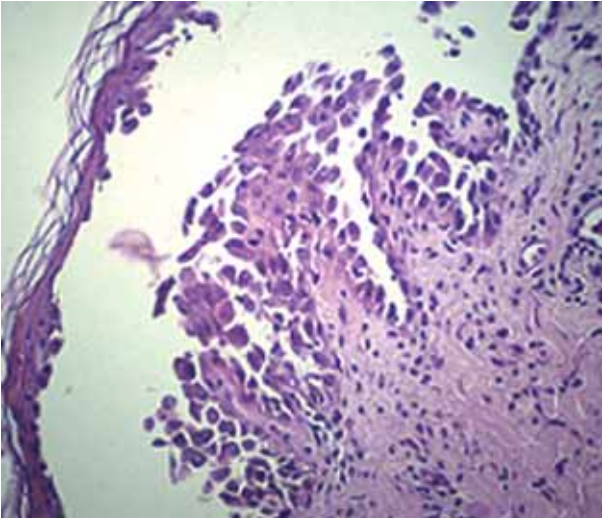


Figura 4. Hailey-Hailey.

mente la erupción es simétrica y disseminada pero también puede verse afectación unilateral con patrón blaschoide siendo resultado de una mutación postcigótica. Este trastorno se exacerba por el calor, la luz UV e infecciones dando lugar a masas vegetantes o infección disseminada por virus herpes simple.

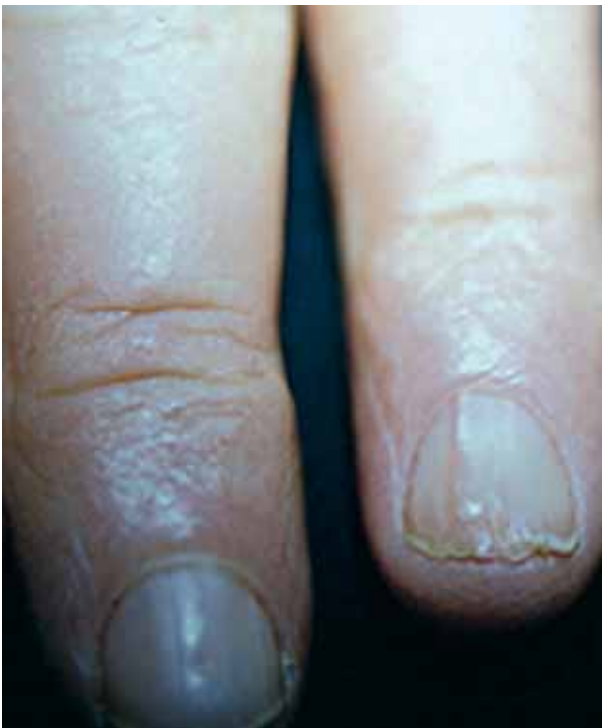


Figura 5. Enfermedad de Darier. Muesca ungueal.

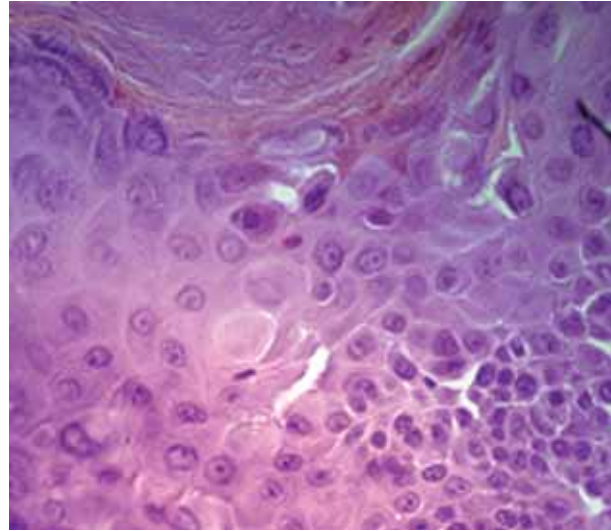


Figura 6. Enfermedad de Darier. Disqueratosis.

La histopatología resulta característica pero no patognomónica. Se aprecia una combinación de acantólisis con fisuras suprabasales y queratinización anormal. Algunas de las células resultan bastante voluminosas y presentan núcleos picnóticos y citoplasma claro, denominándose cuerpos redondos. Posteriormente el citoplasma pierde volumen con lo que la célula se vuelve más pequeña y pasa a denominarse grano. La epidermis circundante presenta acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis (Figura 6). La IFD es negativa[6].

Enfermedad de Grover o dermatosis acantolítica transitoria

Erupción papulo-vesiculosa aguda muy pruriginosa de predominio en tórax de etiología desconocida y que se exacerba con la sudoración y la luz UV. Es más frecuente entre la 5.ª y 6.ª década de la vida.

Existen 4 tipos histológicos que se asemejan respectivamente al pénfigo benigno familiar, a la enfermedad de Darier, al pénfigo vulgar y a la espongiosis simple. Con frecuencia pueden observarse dos o tres de estos tipos histológicos en una misma biopsia. A diferencia de la enfermedad de Hailey-Hailey y de la enfermedad de Darier la historia familiar es negativa. La IFD también en este caso es negativa[7].

Grupo pénfigos

En este grupo de patologías de origen autoinmune la acantólisis se produce porque existen autoanticuerpos dirigidos en el caso del pénfigo vulgar y vegetante contra la desmogleína

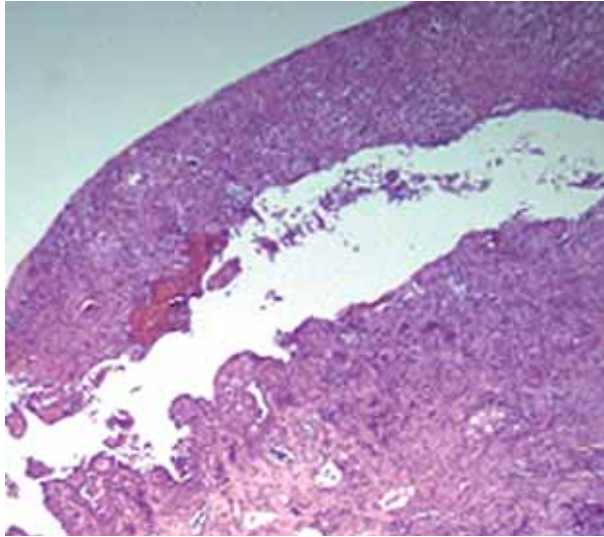


Figura 7. Pénfigo vulgar. Acantólisis suprabasal.

3 y 1 y en el caso del pénfigo foliáceo y eritematoso contra la desmogleína 1.

En el pénfigo vulgar las lesiones típicas son ampollas flácidas que se rompen dejando erosiones dolorosas, con signo de Nikolsky y afectación de mucosas, sobre todo la oral que en muchos casos pueden constituir la forma de comienzo de la enfermedad.

La inmunofluorescencia directa (IFD) es necesaria para confirmar el diagnóstico. Se produce depósito de IgG intercelular en el 90% de los enfermos tanto en piel afectada como perilesional, en un 30-50% de los casos también se observan depósitos de C3. La IFD se positiviza en fases precoces de la enfermedad a menudo antes de que la prueba indirecta se haga positiva. La IFD permanece positiva durante largo tiempo incluso muchos años después de la remisión clínica de la

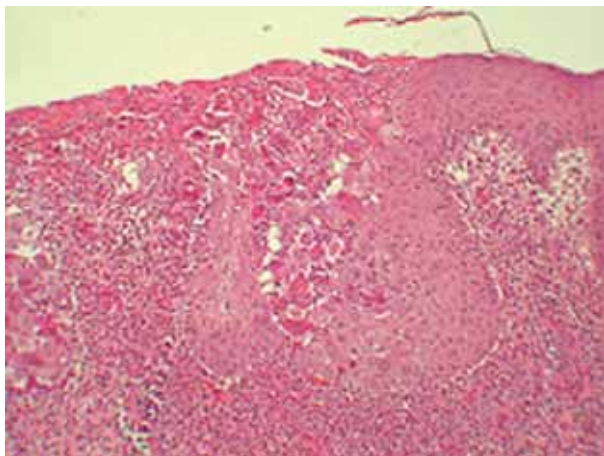


Figura 8. Infección por herpesvirus.

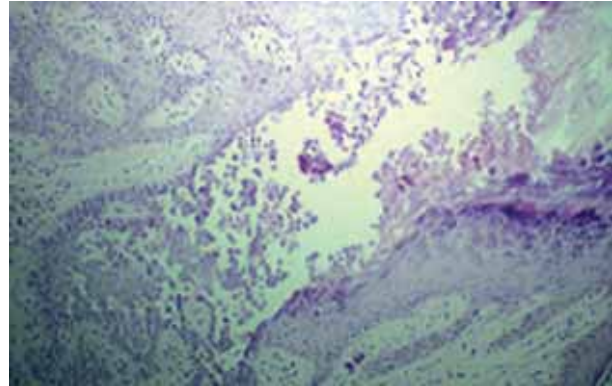


Figura 9. Disqueratoma verrucoso.

enfermedad. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) muestra anticuerpos anti-sustancia intercelular IgG circulantes en el 80-90% de los pacientes. Puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada en fase precoz. El nivel de estos anticuerpos se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los antígenos son la desmogleína 3 y 1. Si los autoanticuerpos se dirigen exclusivamente frente a la desmogleína 3 predominan las lesiones en mucosas. Si se dirigen frente a la desmogleína 3 y 1 los pacientes expresan la enfermedad mucocutánea[8].

A nivel histológico aparece una ampolla intraepidérmica por acantólisis suprabasal (Figura 7). El test de Tzanck es útil para observar la presencia de células acantolíticas en el interior de la epidermis.

El pénfigo vegetante es una forma localizada de pénfigo vulgar en el que las ampollas curan dejando masas vegetantes en pliegues. Los hallazgos inmunológicos son similares a los del pénfigo vulgar y a nivel histológico también se observa una ampolla suprabasal con formación de abscesos eosinofílicos, además de acantosis y papilomatosis.

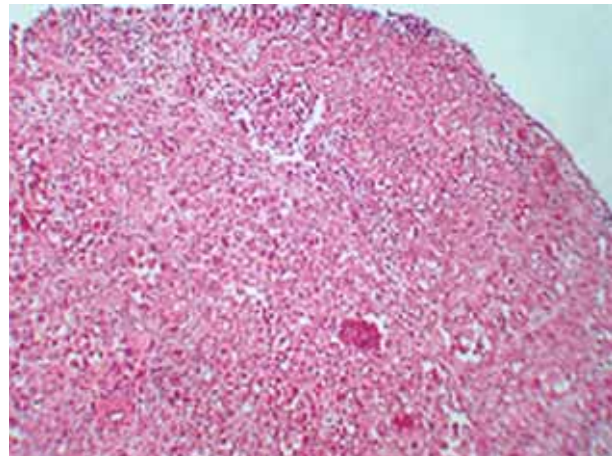


Figura 10. Carcinoma epidermoide variedad acantolítica.

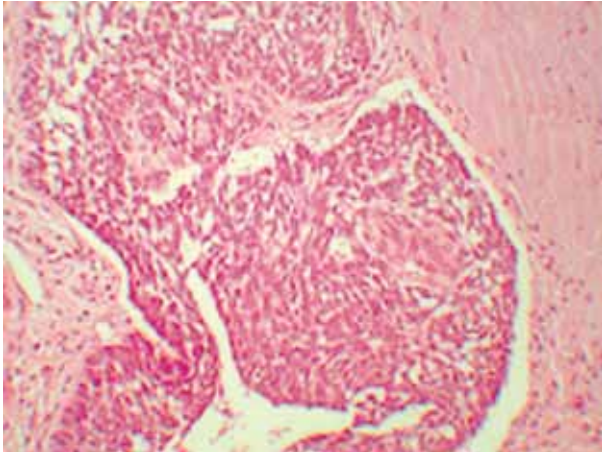


Figura 11. Carcinoma basocelular con acantólisis incidental.

En el pénfigo foliáceo es infrecuente la afectación mucosa. La lesiones son ampollas flácidas que evolucionan a la formación placas eritematocostrosas que se generalizan dando una imagen de dermatitis exfoliativa. La IFD muestra depósitos de IgG a nivel subcórneo. La IFI muestra autoanticuerpos circulantes con un patrón semejante al del pénfigo vulgar. Estos autoanticuerpos están dirigidos frente a la desmogleína 1. A nivel histológico aparecen ampollas subcórneas.

El pénfigo eritematoso o síndrome de Seneary-Usher es una forma localizada de pénfigo foliáceo. Se caracteriza por la presencia de una erupción cutánea semejante al lupus en la cara y por lesiones ampollosas o descamativas en áreas seboreicas. La IFD muestra además de anticuerpos contra la sustancia intercelular la existencia de depósitos a nivel de la unión dermo-epidérmica. La IFI puede detectar la presencia de anticuerpos antisustancia intercelular así como anticuerpos antinucleares a títulos bajos en un 30%[9]. Los hallazgos histopatológicos son similares al pénfigo foliáceo con acantólisis subcórnea.

Infección por herpesvirus

En la infección por herpesvirus también se observan células acantolíticas además del efecto citopático viral con balonización y formación de células multinucleadas (Figura 8).

Disqueratoma verrucoso

Trastorno de difícil diagnóstico clínico. Se trata de pápulas rojo parduscas con tapón queratósico central amarillento y blando localizadas en cara, cuello, cuero cabelludo, axilas o boca. Histológicamente aparece una depresión epidérmica en forma de copa con tapón de queratina central y en la laguna epidérmica aparecen células acantolíticas y unas estructuras denominadas pseudovilli[10] (Figura 9).

Acantoma acantolítico

Tumor solitario que afecta predominante al tronco de individuos de mediana edad. Se presenta como una pápula o nódulo queratósico asintomático. En la histopatología aparece hiperqueratosis variable, papilomatosis y acantosis junto con acantólisis marcada que afecta a varios niveles de la epidermis[11,12].



Figura 12. Melanoma maligno desmoplásico. Clínica.

Tabla 2. Acantólisis incidental

Lesiones epiteliales	Lesiones fibrohistiocitarias	Lesiones melanocíticas	Lesiones inflamatorias	Miscelánea
- Condiloma acuminado	- Dermatofibroma	- Nevus melanocítico	- Psoriasis	- Comedones
- Queratosis seboreica	- Pápula fibrosa	- Melanoma maligno	- Pitiriasis rubra pilar	- Folículos rotos
- Carcinoma basocelular	- Cicatrices		- Pitiriasis rosada	
- Carcinoma epidermoide clásico			- Condro-dermatitis de hélix	

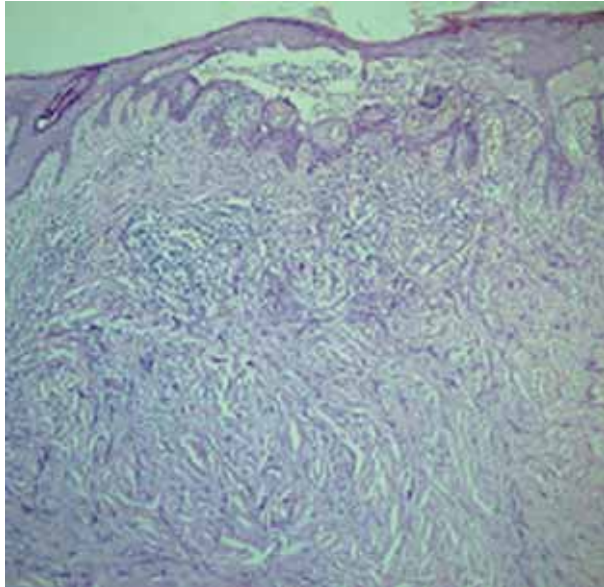


Figura 13. Melanoma maligno desmoplásico con acantólisis incidental.

Además de estos trastornos que cursan típicamente con acantólisis, ésta también puede presentarse en la queratosis actínica acantolítica, en el impétigo, en el síndrome estafilocócico de la piel escaldada o en el carcinoma epidermoide acantolítico.

El carcinoma epidermoide acantolítico también conocido como carcinoma epidermoide adenoide, lobular, adenoacantoma o carcinoma epidermoide pseudoglandular fue descrito por primera vez en 1947. En un principio se pensaba que era un tumor originario de las glándulas sudoríparas. Se caracteriza por la formación de estructuras pseudoglan-

dulares (Figura 10). El carcinoma epidermoide acantolítico puede ser confundido con adenocarcinomas ecritos, adenocarcinomas metastáticos o angiosarcomas epitelioides. A través de técnicas de inmunohistoquímica podemos hacer el diagnóstico diferencial. La positividad de la tinción con citoqueratina en ausencia de tinción con marcadores endoteliales o glandulares permite distinguirlo de sarcomas vasculares o carcinomas de glándulas sudoríparas[13].

Por último, se ha descrito acantólisis incidental en multitud de lesiones epiteliales, fibrohistiocitarias, melanocíticas o inflamatorias (Tabla 2). La causa de este hallazgo es desconocida, se ha postulado la influencia de la luz UV y se ha encontrado tanto a nivel de la lesión como en la piel sana adyacente[14].

En lesiones epiteliales se ha descrito en la queratosis seborreica[15], condilomas acuminados[16], carcinoma basocelular (Figura 11) y carcinoma epidermoide clásico. En lesiones fibrohistiocitarias se ha descrito en el dermatofibroma, en la pápula fibrosa[17] y en cicatrices, en lesiones melánicas se ha descrito en nevus melanocítico y se ha postulado que podría tratarse de un marcador de atipia melanocítica[18] y en melanomas malignos[19] (Figuras 12, 13). En lesiones inflamatorias ha aparecido en psoriasis[17], en pitiriasis rubra pilar[21], pitiriasis rosada[22] y condrodermatitis de hélix. Por último también se ha descrito en comedones o en folículos rotos[14].

Finalmente cabría preguntarse el significado de este hallazgo incidental. Se ha planteado que pudiera tratarse de un marcador de atipia en proliferaciones cutáneas, ya que se describe con frecuencia en lesiones tumorales incipientes a pesar de que este hallazgo pueda aparecer, como hemos mencionado, sobre la piel aparentemente sana adyacente[18,22].

Bibliografía

- Richard G, Korge BP, Wright AR, Mazzanti C, Harth W, Annicchiarico-Petruzzelli M et al. Hailey-Hailey disease maps to a 5cM interval on chromosome 3q21-q24. *J Invest Dermatol* 1995;105:357-60.
- Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H et al. Mutations in ATP2C, encoding a calcium pump, cause HDD. *Nat Genet* 2000;24:61-5.
- Odom R, James W, Berger T. Pénfigo benigno familiar. *Andrew's Dermatología clínica* 2004: 699-701.
- Du Vivier A. Enfermedades del desarrollo de la piel. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Atlas de Dermatología clínica* 1995:18.12.
- Graddock N, Dawson E, Burge S, Parfitt L, Mant B, Roberts Q et al. The gene of Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24.1. *Hum Mol Genet* 1993;2:1941-3.
- Du Vivier A. Enfermedades del desarrollo de la piel. Enfermedad de Darier. *Atlas de Dermatología clínica* 1995:18-10-18-11.
- Du Vivier A. Enfermedades del desarrollo de la piel. Enfermedad de Grover. *Atlas de Dermatología clínica* 1995:18-13.
- Odom R, James W, Berger T. Dermatosis ampollosas crónicas. *Andrew's Dermatología clínica* 2004:577.
- Odom R, James W, Berger T. Dermatosis ampollosas crónicas. *Andrew's Dermatología clínica* 2004:584.
- Odom R, James W, Berger T. Disqueratoma verrucoso. *Andrew's Dermatología clínica* 2004:808.
- Brownstein MH. Acantholytic acanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:783-786.
- Megahed M, Scharffetter-kochanek K. Acantholytic acanthoma. *Am J Dermatopathol* 1993;15:283-285.
- Kane, et al. Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma and its variants. *Sem Cutan Med Surg* 2004;23:54-61.
- Dominick, JM et al. Incidental focal acantholytic dyskeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38: 243-7.
- Silva LG. Disqueratose acantolítica focal em verruga seborreica. *Med Cutan Ibero-Lat Am* 1980;8:125-8.
- Kolbusz RV, Fretzin DF. Focal acantholytic dyskeratosis in condyloma acuminata. *J Cutan Pathol* 1989;16:44-7.

17. Cintra ML, De souza EM. Focal acantholytic dyskeratosis: a snare for the pathologist; report of two cases associated to psoriasis and fibrous papule of the nose. *Rev Paul Med* 1992;110:237-40.
18. Hutchenson A, Nietert PJ, Maize JC. Incidental epidermolytic hyperkeratosis and focal acantholytic nevi and atypical melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:388-90.
19. Botet MV, Sanchez JL. Vesiculation of focal acantholytic dyskeratosis in acral lentiginous malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979;5:798-800.
20. Kao GF, Sulica VI. Focal acantholytic dyskeratosis occurring in pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 1989;11:172-6.
21. Stern JK, Wolf JE, Rosen T. Focal acantholytic dyskeratosis in pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1979;115:49.
22. Carlson JA, Scott D, Wharton J, Sell S. Incidental histopathologic patterns: possible evidence of "field cancerization" surrounding skin tumors. *Am J Dermatopathol* 2001;23:494-6.

Cuestionario de autoevaluación

- Podemos encontrar acantólisis en:
 - Impétigo
 - Queratosis actínica
 - Enfermedad de Hailey-Hailey
 - Todas son ciertas
- El defecto genético de la enfermedad de Grover se localiza en:
 - El cromosoma 3
 - El cromosoma 12
 - En el gen ATP2A2
 - Todas son falsas
- El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Hailey-Hailey se establece con:
 - Enfermedad de Darier
 - Psoriasis invertida
 - Dermatitis seborreica
 - Todas son ciertas
- En la etiopatogenia del pénfigo benigno familiar es cierto:
 - Se altera una bomba de calcio
 - Aumenta el calcio a nivel del aparato de Golgi
 - El defecto genético se encuentra a nivel del cromosoma 12
 - Todas son ciertas
- Respecto a la enfermedad de Grover:
 - Se trata de una enfermedad autosómica dominante
 - Se trata de una enfermedad autosómica recesiva
 - Se exacerba con el calor y la sudoración
 - a y c son ciertas
- Se produce acantólisis subcórnea:
 - En el pénfigo vulgar y eritematoso
 - En el pénfigo vulgar y vegetante
 - En el pénfigo foliáceo y vegetante
 - En el pénfigo foliáceo y eritematoso
- La imagen histológica en muro de ladrillo derrumbado es típica de:
 - Pénfigo vulgar
 - Pénfigo benigno familiar
 - Enfermedad de Darier
 - Pénfigo foliáceo
- La IFD es positiva en:
 - Pénfigo benigno familiar
 - Enfermedad de Darier
 - Pénfigo vulgar
 - a y c son ciertas
- Respecto al carcinoma epidermoide acantolítico:
 - Se conoce también con el término de adenoacantoma
 - Es un tumor derivado de las glándulas sudoríparas
 - Se caracteriza por la formación de estructuras pseudoglandulares
 - a y c
- La acantólisis incidental:
 - Puede aparecer tanto en la lesión como sobre la piel sana adyacente
 - Su etiología es desconocida
 - Se ha relacionado con la luz UV
 - Todas son ciertas
- La acantólisis incidental se ha descrito:
 - En nevus melanocíticos
 - En condilomas acuminados
 - En pitiriasis rubra pilar
 - Todas son ciertas
- Respecto a la acantólisis incidental es falso:
 - Puede ser un marcador de atipia
 - Aparece en lesiones tumorales incipientes
 - Aparece exclusivamente en la zona de piel lesional
 - Se ha descrito tanto en lesiones malignas como benignas
- El antígeno del pénfigo foliáceo es:
 - Desmogleína 1
 - Desmogleína 11
 - Desmogleína 1 y 11
 - Todas son falsas
- En el disqueratoma verrucoso:
 - Aparece a nivel histológico una depresión epidérmica en forma de copa cubierta por un tapón hiperqueratósico central.
 - Es una lesión de fácil diagnóstico clínico
 - El diagnóstico diferencial clínico no se establece con un carcinoma basocelular
 - a y c son ciertas
- Respecto a la enfermedad de Grover:
 - También se conoce como dermatitis acantolítica transitoria
 - La historia familiar es positiva
 - La IFD es positiva
 - Afecta predominantemente a pliegues
- Las siguientes manifestaciones clínicas son características del pénfigo benigno familiar excepto:
 - Vesículas de contenido turbio en pliegues
 - Fisuras pruriginosas en pliegues
 - Masas vegetantes malolientes
 - Mucosa oral empedrada



17. La afectación de la mucosa oral es más frecuente en:
- a) Pénfigo foliáceo
 - b) Pénfigo eritematoso
 - c) Pénfigo vulgar
 - d) a y c son ciertas
18. La acantólisis no aparece en uno de los siguientes trastornos:
- a) Infección por herpesvirus
 - b) Síndrome estafilocócico de la piel escaldada
 - c) Enfermedad de Grover
 - d) Todas son falsas
19. La enfermedad de Grover se diferencia de la enfermedad de Darier:
- a) La historia familiar es negativa
 - b) La IFD es positiva
 - c) La histología es diagnóstica
 - d) a y c son ciertas
20. El diagnóstico diferencial de carcinoma epidermoide acantolítico se realiza con:
- a) Adenocarcinoma ecrino
 - b) Adenocarcinoma metastático
 - c) Angiosarcoma epiteliode
 - d) Todas son ciertas

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 2 de 2007.

Respuestas del cuestionario del número 4 de 2006: 1a 2b 3d 4d 5b 6d 7d 8a 9a 10d 11c 12c 13a 14a 15a
