

# Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa: a propósito de un caso

K.M. Buitrago<sup>1</sup>, L.A. Correa<sup>2</sup>, D.C. Zuluaga<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente de Dermatología. Servicio de Dermatología. <sup>2</sup>Patólogo. Sección de Dermatopatología. Servicio de Dermatología. <sup>3</sup>Dermatóloga. Servicio de Dermatología. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia

## Resumen

La eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa es una entidad poco frecuente, con herencia autosómica dominante, pero un 50% se presenta por mutaciones *de novo*; se caracteriza en su fase inicial por eritrodermia y aparición espontánea de ampollas. Posteriormente las ampollas disminuyen en frecuencia y aparece una descamación que compromete toda la superficie corporal. No suele haber afectación palmoplantar ni de las mucosas. Su tratamiento de primera línea son los retinoides sistémicos junto a los cuidados de la piel.

## Palabras clave

Hiperqueratosis epidermolítica, eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa

## Abstract

*Title:* Congenital bullous ichthyosiform erythroderma

Congenital bullous ichthyosiform erythroderma is a rare entity, with autosomal dominant inheritance, but in 50% of cases it is presented by *de novo* mutations; is characterized in its initial phase by erythroderma and spontaneous appearance of blisters. Subsequently the blisters decrease in frequency and appears a scaling that compromises the entire body surface. There is usually no palmoplantar or mucosal involvement. Its first-line treatment is systemic retinoids along with skin care.

## Keywords

Epidermolytic hyperkeratosis, congenital bullous ichthyosiform erythroderma

## Caso clínico

Paciente masculino de 18 meses de edad, residente en Chigorodó (Antioquia). Desde el nacimiento presenta eritema con descamación parda y gruesa generalizada, y en los primeros meses de vida empiezan a aparecer espontáneamente ampollas serohemáticas que se esfacelan fácilmente dejando áreas de piel denudada.

Antecedentes personales: recién nacido pretérmino (34 semanas), parto vaginal sin complicaciones, buena adaptación neonatal. Antecedentes familiares: negativos.

Al momento de la evaluación encontramos un lactante con descamación lamelar en el tronco, las extremidades y la cara (figuras 1 y 2); presenta esfacelaciones en la espalda y en el miembro inferior izquierdo, sin queratosis palmoplantar ni lesiones en la mucosa oral (figuras 3 y 4).



**Figuras 1 y 2.** Placas parduscas, con descamación lamelar en tronco y extremidades

Con la sospecha de eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar se solicita biopsia de piel y se inicia manejo sintomático con vaselina pura en áreas de piel no esfaceladas y extracto de *Triticum vulgare* en las esfacelaciones.

Biopsia cutánea: en la muestra se observa una acantosis regular moderada, con una vacuolización de las porciones superior y media del estrato espinoso. Límites celulares poco definidos. La capa granular es prominente, con gránulos de queratohialina grandes e irregulares. La capa córnea es hiperortoqueratósica compacta con tramos laxos. El corion cutáneo contiene un discreto infiltrado inflamatorio linfocitario perivasculoso superior (figuras 5 y 6).

Los hallazgos histopatológicos corresponden a la sospecha clínica, por lo cual se decide iniciar tratamiento con acitretina 10 mg al día tras verificar que las pruebas de función hepática, hemograma y pruebas de función renal son normales. Sin embargo, por problemas administrativos el paciente ha recibido el tratamiento de manera intermitente durante el seguimiento y no ha tenido la mejoría clínica esperada.

## Discusión

La eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa (EICA) es un trastorno congénito de la queratinización y una causa poco frecuente de eritrodermia en niños. Se ha denominado en la literatura también como hiperqueratosis epidermolítica o ictiosis ampollosa de Siemens; sin embargo, estos nombres están cada vez más en desuso.

Es una patología poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1:100.000-1:300.000 e igual en ambos sexos. Tiene una herencia autosómica dominante, sin embargo se ha descrito la aparición de mutaciones *de novo* hasta en un 50% de los casos<sup>1-3</sup>. Clínicamente se caracteriza por eritrodermia y aparición de ampollas superficiales en fases iniciales y posteriormente hiperqueratosis generalizada.

Se conoce su asociación con mutaciones en los genes que codifican las queratinas 1 y 10 que se localizan en los cromosomas 12 y 17, respectivamente. Estas mutaciones llevan a inestabilidad de los filamentos intermedios, disrupción de citoesqueleto y fragilidad de los queratinocitos. Existen 6 fenotipos clínicos dependiendo de la presencia o ausencia de queratodermia palmoplantar. Los fenotipos PS1, PS2 y PS3 corresponden a formas con queratodermia y NPS1, NPS2 y NPS3 a las formas sin queratodermia<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas se presentan desde el nacimiento y son eritema generalizado, ampollas y esfacelaciones, que predominan en los pliegues flexores. Las ampollas pueden ser espontáneas o desencadenarse por trauma o fricción incluso superficial, dejando áreas denudadas que pueden sobreinfectarse y producir mal olor.

A medida que el niño crece las ampollas van disminuyendo en frecuencia y aparecen las características escamas superficiales de color variable (blancas, pardas o grisáceas); la hiperqueratosis suele ser prominente en los pliegues flexores.

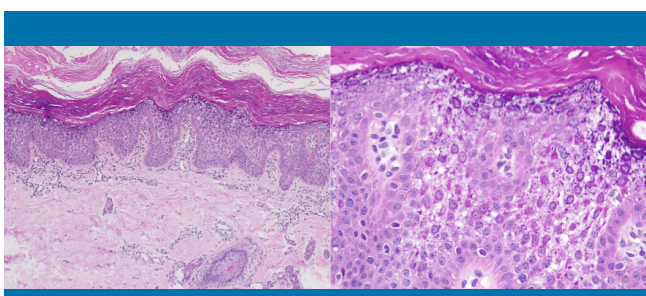
El compromiso palmoplantar se presenta en aproximadamente el 60% de los pacientes, con grados variables de queratodermia (sobre todo en pacientes con mutaciones de la citoqueratina 1)<sup>2</sup>. En niños pequeños con áreas denudadas extensas pueden presentarse alteraciones hidroelectrolíticas<sup>1,3,5</sup>. El compromiso de pelo y uñas es poco frecuente<sup>2</sup>.

El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con el síndrome de piel escaldada estafilocócica, sobre todo en pacientes sin historia familiar de la enfermedad<sup>6</sup>. Es importante diferenciar de otros trastornos de la queratinización que pueden producir cuadros superpuestos, entre ellos: ictiosis vulgar, ictiosis ligada al cromosoma X, ictiosis lamelar y eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa<sup>1</sup>.

Los principales hallazgos histopatológicos son: hiperqueratosis ortoqueratósica, con grados variables de acantosis y papilomatosis; marcada hipergranulosis con gránulos de queratohialina irregulares. Además, se observa edema y en ocasiones formación de vesículas intraepidérmicas; a veces pueden observarse inclusiones eosinofílicas. Los queratinocitos suprabasales se observan vacuolados<sup>7-10</sup>.



**Figura 3 y 4.** Se observan placas eritematosas esfaceladas en la espalda y en el miembro inferior izquierdo; ausencia de queratosis palmoplantar



**Figuras 5 y 6.** Hiperqueratosis compacta alternando con tramos laxos, capa granular prominente con gránulos de queratohialina grandes e irregulares, acantosis regular moderada, vacuolización de las porciones superior y media del estrato espinoso. El corion cutáneo contiene un discreto infiltrado inflamatorio linfocitario perivasculoso superior

El tratamiento de elección son los retinoides sistémicos y el más usado es acitretina a dosis que van de 0,2 a 0,5 mg/kg/día<sup>11</sup>.

Además de esa terapia se requieren los cuidados básicos de la piel para restaurar la barrera cutánea; deben usarse emolientes diariamente y evitarse el uso de jabones irritantes. Los jabones que contienen glicerina, ácido láctico y urea han demostrado mejor evidencia en la hiperqueratosis. Es importante evitar los traumatismos y la fricción. Se deben recomendar prendas de vestir frescas que no se adhieran a la piel afectada<sup>12-14</sup>.

En adultos se han comunicado tratamientos con calcipotriol tópico, pero puede llegar a ser irritante y en superficies extensas puede resultar tóxico, lo cual limita su uso.

También existen reportes de tratamiento con adapaleno al 0,1% en cara con buenos resultados y sin efectos adversos importantes<sup>15</sup>. Otros medicamentos como metotrexato no cuentan con evidencia que respalde su uso<sup>16</sup>.

Aunque los antibióticos se reservan para las sobreinfecciones, en algunos pacientes se han utilizado macrólidos como eritromicina por su efecto antiinflamatorio, adicionándolos al tratamiento con retinoides sistémicos<sup>17</sup>.

## Bibliografía

1. Lacz NL, Schwartz RA, Kihiczak G. Epidermolytic hyperkeratosis: a keratin 1 or 10 mutational event. *International Journal of Dermatology*. 2005; 44(1): 1-6.
2. Moshell AN, DiGiovanna JJ, Bale SJ. Epidermolytic hyperkeratosis: applied molecular genetics. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994; 102(3): 390-394.
3. Hayashida MT, Mitsui GL, Reis NID, Fantinato G, Jordão Neto D, Mercante AMDC. Epidermolytic Hyperkeratosis-case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015; 90(6): 888-891.
4. Morais P, Mota A, Baudrier T, Lopes JM, Cerqueira R, Tavares P, et al. Epidermolytic hyperkeratosis with palmoplantar keratoderma in a patient with KRT10 mutation. *European Journal of Dermatology*. 2009; 19(4): 333-336.
5. Morales E, Ramos-Garibay A, Valente-Duarte de Sousa IC. Hiperqueratosis epidermolítica. *Dermatol Rev Mex [Internet]*. 2012; 56(5): 303-07.
6. Cheng S, Moss C, Upton CJ, Levell NJ. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma clinically resembling neonatal staphylococcal scalded skin syndrome. *Clinical and experimental dermatology*. 2009; 34(6): 747-748.
7. Brinster NK. Congenital bullous ichthyosiform erythroderma. *Dermatopathology: high-yield pathology*. 2011.
8. Ross R, DiGiovanna JJ, Capaldi L, Argenyi Z, Fleckman P, Robinson-Bostom L. Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: a systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 59(1): 86-90.
9. Calonje E. McKee's pathology of the skin; chapter 3, 46-98. *Disorders of keratinization*. 2012.
10. Galler B, Bowen C, Arnold J, Kobayashi T, Dalton SR. Use of the frozen section "jelly-roll" technique to aid in the diagnosis of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (epidermolytic hyperkeratosis). *Journal of Cutaneous Pathology*. 2016; 43(5): 434-437.
11. Zhang X, He Y, Zhou H, Luo Q, Li C. Severe ichthyosis-related disorders in children: response to acitretin. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(2): 118-122.
12. Nassif PW, Nakandakari S, Fogagnolo L, Contin LA, Alves CJM. Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86(4): 72-75.
13. Hernández-Martín A, Aranegui B, Martín-Santiago A, García-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(4): 544-549.
14. Li H, TöRMä H. Retinoids reduce formation of keratin aggregates in heat-stressed immortalized keratinocytes from an epidermolytic ichthyosis patient with a KRT10 mutation. *Acta Dermato-venereologica*. 2013; 93(1): 44-49.
15. Ogawa M, Akiyama M. Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(3): e103-e105.
16. Groundwater JR, Maibach HI. Congenital bullous ichthyosiform erythroderma: epidermolytic hyperkeratosis—Treatment with methotrexate. *Archives of Dermatology*. 1970; 101(5): 528-530.
17. Freyhaus K, Kaiser HW, Proelss J, Tüting T, Bieber T, Wenzel J. Successful treatment of bullous congenital ichthyosiform erythroderma with erythromycin. *Dermatology*. 2007; 215(1): 81-83.