

PRESENTACIÓN DE CASOS

Paraqueratosis granulosa de la axila

Gerzaín Rodríguez

Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud;
Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, D.C, Colombia.

La paraqueratosis granulosa de la axila es un transtorno adquirido de la cornificación, en el cual la capa córnea es muy gruesa y conserva los gránulos de profilagrina (queratohialina). Se han publicado 32 casos desde su descripción en 1991, de Estados Unidos, Europa y Australia. No conocemos informes de la entidad en Latinoamérica. Estudiamos tres mujeres obesas que presentaron pápulas y placas axilares, costrosas, hiperqueratósicas e hiperpigmentadas, que se diagnosticaron clínicamente como pénfigo familiar benigno o tinea nigra. Las biopsias mostraron enorme capa córnea paraqueratósica con aspecto basófilo dado por la presencia de gránulos de queratohialina, identificados con la hematoxilina-eosina y con microscopía electrónica del tejido obtenido del bloque de parafina. La inmunohistoquímica para S-100 no demostró células de Langerhans en las lesiones. La coloración de PAS no demostró hongos. Los infundíbulos presentaron voluminosos tapones córneos con el mismo cambio. No se vió mayor inflamación dérmica. Estos hallazgos sugieren que la entidad es una dermatitis de contacto irritativo. Las historias clínicas y la revisión de la literatura indican que el uso de desodorantes, la obesidad y la humedad son los factores desencadenantes. El diagnóstico debe ser realizado sin dificultad por el patólogo o el dermatopatólogo, ya que por ser una entidad relativamente nueva no es fácil reconocerla clínicamente.

Palabras clave: paraqueratosis granulosa, queratinización alterada, gránulos de profilagrina.

Axillary granular parakeratosis

Axillary granular parakeratosis is an alteration of keratin characterized by a thick parakeratotic horny layer with abundant intracellular keratohyalin granules. It was first described in 1991 and since then 32 cases have been reported from USA, Europe and Australia. Lesions may affect intertriginous areas other than the axilla. The disease has apparently not been previously described in Latin America. Three overweight Colombian women were diagnosed with axillary granular parakeratosis. They presented encrusted, hyperkeratotic, hyperpigmented and pruriginous papules and plaques which affected both axillae in two women and only one in the other. Lesions had persisted for two and four months in two patients and for one year in the third. Clinical diagnoses were benign familiar pemphigus and tinea nigra. Skin biopsies showed a thick parakeratotic basophilic horny layer. Electron microscopy demonstrated a high content of keratohyalin granules. No Langerhans cells were demonstrated in the lesions using IHC for S-100 protein. No fungi were seen with the PAS stain. Infundibula showed thick horny plugs with changes similar to those seen in the epidermis. Dermal tissue showed few perivascular lymphocytes. These findings suggest that the disease has an irritative pathogenesis. Clinical histories indicated that the three women were overweight and used several types of antiperspirants. These factors plus local irritation and humidity apparently triggered the keratinization response.

Key words: axillary granular parakeratosis, alteration of keratinization, profilaggrin granules.

Correspondencia:
AA 80334, Bogotá- Colombia
Fax: 222 3055 y 222 0194
grodriguez@hemagogus.ins.gov.co

Recibido:16/08/02; aceptado:30/10/02

En 1991, Northcut, Nelson y Tschén (1) describieron cinco pacientes con placas axilares pruriginosas, hiperpigmentadas, uni o bilaterales, con histopatología típica consistente en gruesa paraqueratosis con presencia de abundantes

gránulos de queratohialina en las células paraqueratósicas. Denominaron la enfermedad "paraqueratosis granulosa de la axila" y sugirieron que se trataba de una alteración en la generación de filagrina a partir de los gránulos de profilagrina, ocasionada por el uso de desodorantes o antiperspirantes (1), observación apoyada luego por Mehregan y colaboradores (2). Se publicaron pocos casos adicionales, notándose que podría haber otras localizaciones de la enfermedad, como en los pliegues submamaros (3), en la ingle (4), en los pliegues abdominales y en la región perianal (5). Estas localizaciones han hecho que la entidad se denomine también "paraqueratosis granulosa de los pliegues" (3), "paraqueratosis granulosa intertriginosa" (4) o, simplemente, "paraqueratosis granulosa" (5). Existen pocos trabajos sobre la entidad, de Estados Unidos, Europa y Australia, que reúnen apenas 32 pacientes (1-9). En este trabajo presentamos tres mujeres colombianas con la entidad, con lesiones axilares.

Pacientes

Caso 1

Mujer obesa de 62 años. Desde hacía dos meses presentaba una placa parduzca, de bordes gruesos, pruriginosa, situada en la axila derecha, de la cual se tomó biopsia con diagnósticos clínicos de tinea nigra vs. pénfigo familiar benigno.

Caso 2

Mujer obesa de 39 años. Desde hacía un año presentaba en ambas axilas placas húmedas, costrosas, que desaparecían y recurrían. Mejoraba con la aplicación local de ácido fusídico más betametasona. Se tomó biopsia con el diagnóstico de pénfigo familiar benigno.

Caso 3

Mujer obesa de 44 años. Desde hacía 4 meses tenía lesiones costrosas, pruriginosas en ambas axilas. En el examen físico se observaron pápulas hiperpigmentadas, cubiertas por costras. Se sugirió el diagnóstico clínico de enfermedad de Hailey-Hailey.

Biopsias

De cada paciente se tomó una biopsia de la piel axilar. Los especímenes se procesaron por

métodos de rutina, se colorearon con hematoxilina eosina, PAS y con inmunohistoquímica para la proteína S-100. En el caso 1, parte de la biopsia incluida en parafina se desincluyó, se rehidrató, se postfijó en OsO_4 al 1%, se incluyó en resinas epóxicas y se observó al microscopio electrónico.

Resultados

Histopatología

Caso 1: la biopsia mostró discreta hiperplasia epidérmica principalmente de las crestas y una enorme capa córnea paraqueratósica, intensamente basofílica por la presencia de gran número de pequeños gránulos basófilos en el citoplasma de las células paraqueratósicas (figura 1). En pocos focos se vieron células paraqueratósicas sin estos gránulos. No había espongirosis. Se demostró un absceso intracórneo de polimorfocitos nucleares y con la coloración de PAS no se vieron hongos. El cambio de paraqueratosis con gránulos basófilos se extendía ampliamente a los infundíbulos. En la dermis se vieron infiltrados edematosos linfocitarios, moderados, perivascularmente. La inmunohistoquímica para la proteína S-100 no demostró células de Langerhans. El

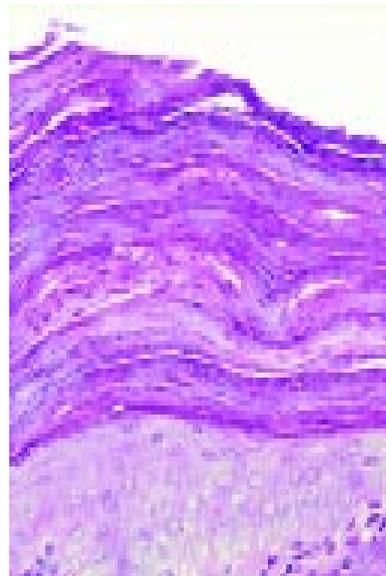


Figura 1. El cambio esencial de la paraqueratosis granulosa axilar es una gruesa capa córnea paraqueratósica, basofílica, con abundantes gránulos de queratohialina (profilagrina).

proceso de parte de la biopsia incluida en parafina para estudio de microscopía electrónica mostró el citoplasma de las células paraqueratósicas lleno de gránulos electrodensos de tamaños variables y formas irregulares, con características de los gránulos de queratohialina (figura 2). Fue llamativa la persistencia de desmosomas bien formados entre estas células granulares paraqueratósicas.

Casos 2 y 3: mostraron una histopatología semejante, excepto porque los infiltrados dérmicos

linfocitarios fueron muy tenues. Tampoco se observaron células de Langerhans por la técnica de S-100, ni hongos con la coloración de PAS.

Evolución de las pacientes

Según los médicos tratantes, en las dos primeras pacientes, las lesiones regresaron con el cambio de desodorantes y con el uso de esteroides de alta potencia. No conocemos la evolución de la tercera paciente.

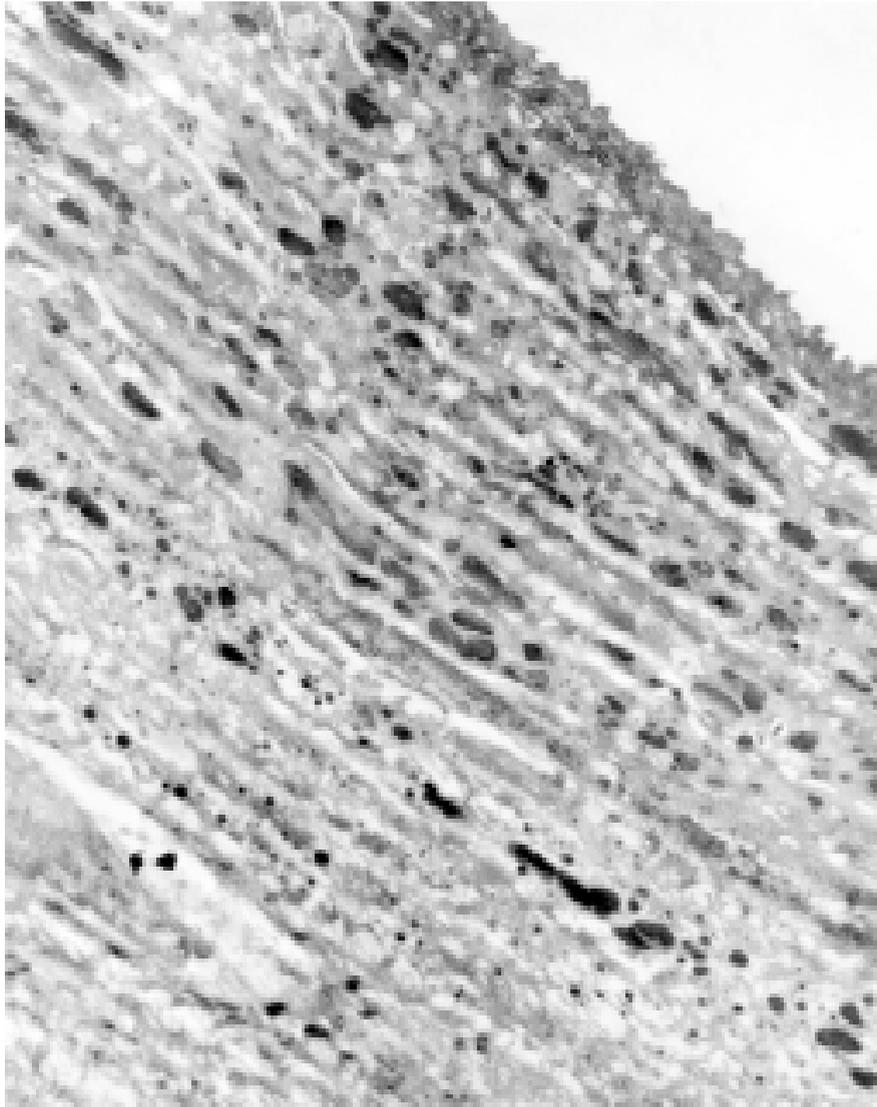


Figura 2. Electromicrografía panorámica de la capa córnea con abundantes gránulos de queratohialina, densos, de diferentes tamaños, presentes en todas las células excepto en el corneocito más externo.

Discusión

Las lesiones axilares demostradas en las tres mujeres consistieron en pápulas y placas hiperpigmentadas, costrosas, húmedas, pruriginosas, de difícil diagnóstico clínico. En todas se pensó en pénfigo familiar benigno y en una paciente, con lesión unilateral, en tinea nigra. Una de las pacientes había presentado episodios de remisión con o sin tratamiento, con exacerbaciones periódicas. Las mujeres usaban diferentes tipos de desodorantes, posibles inductores de su enfermedad, pero es conocido que las lesiones pueden desaparecer, aun con el uso del mismo desodorante (5). La sudoración axilar excesiva, la oclusión de esta zona y la obesidad presente en estas mujeres se consideran factores de riesgo para desarrollar la paraqueratosis granulosa (5) que, en los pocos casos publicados, predomina ampliamente en el sexo femenino (1-9). Dos pacientes tenían dos y cuatro meses de evolución de su enfermedad, pero ésta puede persistir durante años sin el tratamiento adecuado (1-3). La segunda paciente había tenido su enfermedad durante un año.

Las biopsias mostraron un cuadro concluyente de la enfermedad, basado en la gruesa paraqueratosis con diminutos gránulos basófilos, que confieren el aspecto basófilo acentuado a esta capa. Por inmunohistoquímica se ha confirmado que corresponden a profilagrina (5), proteína que es la principal constituyente de los gránulos de queratohialina, los cuales demostramos en la electromicrografía.

La paraqueratosis granulosa afecta con mayor frecuencia la axila, pero puede hallarse en cualquier pliegue. Es un trastorno adquirido de la queratinización, en el cual los gránulos de profilagrina no se diluyen para formar filagrina y envolver los filamentos de queratina sino que persisten como tales en la capa córnea. La profilagrina es el componente principal de los gránulos de queratohialina (10). Es una proteína fosforilada, insoluble, rica en histidina que origina doce moléculas de filagrina por hidrólisis con proteasas y fosfatasa (10). A su vez, la filagrina es un aglutinante de los filamentos de queratina,

a los que ayuda a agruparse de manera precisa para establecer enlaces disulfuro, todo lo cual da estabilidad y firmeza a la capa córnea. La filagrina es una molécula pequeña de vida efímera, cuya hidrólisis origina ácido urocánico, un protector contra la luz ultravioleta (10). Se puede sugerir que la sustancia desencadenante de la paraqueratosis granulosa podría actuar inhibiendo la acción enzimática de las proteasas y fosfatasa que clivan la profilagrina, aunque otras hipótesis son posibles. Además, se debe explicar porqué persisten los gránulos en la capa córnea y porqué se engruesa y no descama.

La obesidad, la humedad y la oclusión de los sitios afectados, la fricción y la irritación proveniente del uso de antiperspirantes y desodorantes son los factores patogénicos principales. La presencia ocasional de erosiones epidérmicas, de algunos polimorfonucleares intracórneos, la escasez o ausencia de células de Langerhans en las zonas afectadas y la escasa inflamación dérmica linfocitaria, sin eosinófilos, favorecen un origen de contacto irritativo, ya que estos cambios son criterios observados en estas dermatitis (5,11).

La clínica ofrece diagnósticos diferenciales con entidades como tinea nigra, eritrasma, pénfigo familiar benigno, eczemas numulares y la enfermedad de Bowen (1-6). La biopsia ofrece una imagen típica por la enorme capa córnea paraqueratósica, llena de gránulos de profilagrina, que le confieren un aspecto basófilo, azulado.

El tratamiento es de controversia por cuanto la enfermedad ha desaparecido sin el uso de medicamentos y aun con el uso continuado del antiperspirante sospechoso de causarla (5). La hidrocortisona, la betametasona y los esteroides potentes (9), como en dos de nuestras pacientes, así como la isotretinoína oral (40 mg/día), han sido utilizados con éxito (6).

La paraqueratosis granulosa es otra entidad en la cual la responsabilidad del diagnóstico recae en primera instancia en el patólogo o en el dermatopatólogo. Invitamos a los dermatólogos a documentarla clínicamente y a encontrar las sustancias desencadenantes de este trastorno adquirido de la queratinización.

Agradecimientos

A María Isabel González, patóloga del Hospital Militar Central de Bogotá, por traer a nuestra atención la biopsia de la tercera paciente. A Ladys Sarmiento de la Unidad de Microscopía Electrónica del INS, por su ayuda en el proceso del material para microscopía electrónica.

Referencias

1. **Northcutt AD, Nelson DM, Tschen JA.** Axillary granular parakeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:541-4.
2. **Mehregan DA, Vandersteen P, Sikorski L, Mehregan DR.** Axillary granular parakeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:373-5.
3. **Wohlrab J, Lufli M, Wolter M, Marsch WC.** Submammary granular parakeratosis: an acquired punctate hyperkeratosis of exogenic origen. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:813-4.
4. **Mehregan DA, Thomas JE, Mehregan DA.** Intertriginous granular parakeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:495-6.
5. **Metze D, Rütten A.** Granular parakeratosis - a unique acquired disorder of keratinization. *J Cutan Pathol* 1999; 26:339-52.
6. **Webster CG, Resnik KS, Webster GF.** Axillary granular parakeratosis: response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:789.
7. **Kossard S, White A.** Axillary granular parakeratosis. *Australas J Dermatol* 1998;39:186-7.
8. **Metze D, Rütten A.** Explaining clinical features and histopathological findings by electron microscopy - Axillary granular parakeratosis. *Dermatopathol Pract Concept* 1998;4:344.
9. **Chamberlain A, Tamm MM.** Axillary granular parakeratosis. 20th World Congress of Dermatology, Paris, 2002. Poster and summary number 1s 477.
10. **Smack DP, Korge BP, James WD.** Keratin and keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:85-102.
11. **Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD.** Epidermal changes induced by irritants in man: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1989;93:695.