

Late onset non-familial acrokeratosis verruciformis of Hopf

Rogowacenie brodawkowe rąk i stóp Hopfa o późnym początku bez uwarunkowania rodzinnego

Michelle Alcocer-Salas¹, Mary Jose Santiago-Benitez², José Maria Zepeda-Torres³

¹Department of Dermatology, Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Jalisco, Mexico

²Medica Sur, Department of Internal Medicine, Ciudad de Mexico, Mexico

³Department of Mentoring, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Mexico

Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2022, 109, 310–315

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123986>

ABSTRACT

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE/ AUTOR DO KORESPONDENCJI:

José Maria Zepeda Torres
Department of Mentoring
Universidad Autónoma
de Guadalajara
Guadalajara, Mexico
E-mail: chema6899@gmail.com

Introduction: Hopf's verruciform acrokeratosis is a genodermatosis characterized by keratotic lesions on the dorsa of the hands and feet. It usually develops during childhood but can occasionally develop at later ages, even in the fifth decade.

Case report: We present the case of a 34-year-old man with phototype IV, who presented with cutaneous lesions that affected the forearms and hands on the dorsal surface, with a tendency to symmetry, consisting of multiple skin-coloured keratotic papules and erythematous lesions, of different sizes, some with a tendency to converge, rough surface with well-defined edges. The lesions were characterized by a chronic evolution.

Conclusions: Because of its low prevalence, there are still no treatment guidelines, however topical or oral retinoid treatment, as well as laser and cryotherapy, are useful. The disease is prone to recurrence.

Key words: dermatology, dermatosis, skin diseases.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Rogowacenie brodawkowe rąk i stóp Hopfa jest genodermatozą, która charakteryzuje się występowaniem hiperkeratocyticznych zmian skórnych na powierzchniach grzbietowych rąk i stóp. Zazwyczaj rozwija się w dzieciństwie, ale sporadycznie może występować w późniejszym wieku, nawet w piątej dekadzie życia.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek 34-letniego mężczyzny z fototypem skóry IV, u którego wystąpiły zmiany z symetrycznym zajęciem grzbietowych powierzchni przedramion i rąk. Charakterystycznie zlokalizowane zmiany skórne miały postać mnogich rogowaciejących grudek o różnej wielkości, w kolorze skóry lub nieznacznie rumieniowych, o chropowatej powierzchni, wyraźnie odgraniczonych od otaczającej skóry, ze sporadyczną tendencją do zlewania się. Choroba rozwijała się w sposób przewlekły i bezobjawowy.

Wnioski: Ze względu na małą częstość występowania rogowacenia brodawkowego rąk i stóp Hopfa nie ma obowiązujących wytycznych terapeutycznych. Korzyści przynosi leczenie miejscowe lub doustne retinoidami, a także laseroterapia i krioterapia. Choroba ma tendencję do nawracania.

Słowa kluczowe: dermatologia, dermatoza, choroby skóry.

INTRODUCTION

Hopf's verruciform acrokeratosis (AVH) is a rare autosomal dominant genodermatosis that was first described in 1931 by Hopf. In most cases it is present at birth, however, in some cases, the presentation may be late and exceptionally some sporadic cases without any family history have been reported [1, 2]. The probable aetiology is associated with a mutation in the ATP2A2 gene located on chromosome 12q24. Some authors consider it a variety of Darier's disease, however, in the latter, dyskeratosis is observed, has a predilection for seborrheic areas, can affect mucous membranes and does not present carcinomatous transformation [3].

It has a worldwide distribution, without predominance of race, being able to start in childhood (from birth or during the first months of life) or late adulthood. The male-female ratio is 2 : 1 [4].

Pathophysiology

The mutation is at the level of an ATP-loop, an enzyme that enables the hydrolysis of ATP, the passage of two calcium ions into the membrane of the rough endoplasmic reticulum. This calcium is fundamental for epidermal cell regulation and differentiation and this mutation was identified in Darier's disease, so it is assumed that they are two allelic diseases with different phenotypic expressions [5].

The ATP2A2 gene is widely expressed in the brain, and calcium is one of the most important intracellular messengers in the human brain, suggesting a high prevalence of psychiatric comorbidity in patients with this mutation. A study conducted in Sweden found that patients with Darier's disease, an entity with which the genetic mutation is shared, had a 4.3- and 2.3-times higher risk of developing bipolar disorder and schizophrenia, respectively, than the normal population. In addition, it has been observed that patients with the ATP2A2 mutation are at higher risk of being diagnosed with intellectual disability [6]. Likewise, mutations in the ATP2A2 gene have been associated with colon and lung cancer. There are case reports of Darier's disease associated with lung cancer as a paraneoplastic manifestation [7].

It usually presents as multiple flat papules of skin colour, located on the dorsal face of the hands and feet. On the other hand, the knees, elbows, forearms, forehead, hairy skin, flexor areas and oral mucosa are generally not involved. Other clinical data, less frequently include nail dystrophy and palmoplantar dimples [2].

Diagnosis is clinical and is easier if a family history with similar skin findings is found. Sometimes a biopsy is necessary for diagnostic certainty. Histo-

WPROWADZENIE

Rogowacenie brodawkowate rąk i stóp Hopfa (*acrokeratosis verruciformis of Hopf* – AVH) jest rzadką genodermatozą dziedziczną autosomalnie dominującą, która została po raz pierwszy opisana w 1931 roku przez Hopfa. W większości przypadków choroba występuje już przy urodzeniu, ale u niektórych pacjentów może pojawić się w późniejszym okresie życia. Stwierdza się także sporadyczne przypadki występowania choroby bez dodatniego wywiadu rodzinnego [1, 2]. Etiologia schorzenia wiąże się prawdopodobnie z mutacją w genie ATP2A2 umiejscowionym na chromosomie 12q24. Niektórzy autorzy uznają AVH za odmianę choroby Dariera, jednak w tej ostatniej obserwowana jest dyskeratoza, a zmiany skórne lokalizują się w okolicach łojotokowych, może także następować zajęcie błon śluzowych. Ponadto w chorobie Dariera nie dochodzi do transformacji nowotworowej [3].

Choroba występuje we wszystkich rejonach geograficznych. Nie stwierdzono zwiększonego rozpowszechnienia w żadnej grupie etnicznej. AVH może mieć swój początek w dzieciństwie (przy urodzeniu lub w pierwszych miesiącach życia) albo wystąpić u osób dorosłych. Proporcja mężczyzn do kobiet wśród pacjentów wynosi 2 : 1 [4].

Patofizjologia

Mutacja zachodzi na poziomie pętli ATPazy, enzymu umożliwiającego hydrolizę ATP i przechodzenie dwóch jonów wapnia do błony retikulum endoplazmatycznego. Wapń ma kluczowe znaczenie w procesach regulacji i różnicowania komórek naskórka. Opisywana mutacja została również zidentyfikowana w chorobie Dariera. Zakłada się, że są to dwie choroby alleliczne o odmiennej ekspresji fenotypowej [5].

Gen ATP2A2 ulega silnej ekspresji w mózgu, a wapń należy do głównych mózgowych przekazników wewnątrzkomórkowych. Sugeruje to wysoką częstość współwystępowania zaburzeń psychicznych u osób, u których pojawia się ta mutacja. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji u pacjentów z chorobą Dariera stwierdzono odpowiednio 4,3- oraz 2,3-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na zaburzenie afektywne dwubiegunowe i schizofrenię niż w populacji ogólnej. Zaobserwowano także, że chorzy z mutacją ATP2A2 są bardziej narażeni na niepełnosprawność intelektualną [6]. Mutacje w genie ATP2A2 wykazują również związek z rakiem okrężnicy i płuc. W piśmiennictwie dostępne są doniesienia dotyczące pacjentów, u których wystąpiła choroba Dariera jako zespół paraneoplastyczny towarzyszący rakowi płuca [7].

Zmiany skórne w przebiegu choroby mają zwykle postać licznych, płaskich grudek w kolorze skóry,

pathological findings are hyperkeratosis, hypergranulosis, acanthosis, papillomatosis and circumscribed epidermal elevations known as “church bell tower” which are a distinctive finding [8].

It is obligatory to make a differential diagnosis with Darier’s disease. Both have the same autosomal dominant transmission mechanism and share clinical features such as verruciform-looking acral papules, subungual hyperkeratosis, leukonychia, longitudinal fissures and palmoplantar keratoderma. However, Darier’s disease is an acantholytic dyskeratosis that has a predilection for seborrheic areas, unlike AVH [5]. On the other hand, in histology, we will find dyskeratosis represented as round bodies and grains, located in the granular layer of the epidermis and observed as central round dyskeratotic basophilic masses surrounded by a clear halo-like area [9]. Other entities with which we can make a differential diagnosis is Lewandowsky-Lutz epidermodysplasia verruciformis, a rare disease that requires a unique susceptibility to skin infection by the human papillomavirus [5].

Therapeutic options include topical and oral retinoids, cryotherapy, or laser therapy, none of which are considered curative [4, 10]. Farro *et al.* used acitretin to treat AVH and keratoacanthomas successfully [10].

CASE REPORT

We present the case of a 34-year-old man, who presented with a dermatosis of 8 years of evolution. It initially affected the back of the hands and forearms bilaterally, and subsequently extended to the distal end of the arm. On physical examination, it was disseminated dermatosis to the upper and lower extremities of predominance in symmetrical bilateral extensor areas consisting of multiple keratotic papules, slightly erythematous, of skin colour, of different sizes, some with a tendency to converge, with a rough surface, with well-defined erythematous edges, it eliminates, chronic and asymptomatic evolution (fig. 1). Laboratory tests (blood count, ESR and complete biochemistry) were normal except for a lack of glycaemic control. Histological examination revealed: orthokeratotic hyperkeratosis, with acanthosis, papillomatosis in “church towers” (fig. 2). Given the above, the diagnosis of HVA was made. In the medical history taken, the patient denied members of his family had similar lesions. Treatment with oral retinoids was initiated, however, the patient did not attend control appointments losing clinical follow-up although he reported improvement with “flattening” of the lesions after 2 months of treatment.

umiejscowionych na grzbietowych powierzchniach rąk i stóp. Skóra na kolanach, łokciach, przedramionach i czole, a także owłosiona skóra głowy, powierzchnie zgięciowe i błona śluzowa jamy ustnej zazwyczaj nie ulegają zajęciu. Wśród innych cech klinicznych rzadziej stwierdza się dystrofię paznokci oraz wgłębienia na powierzchniach dłoniowych rąk i podeszwowych stóp [2].

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Proces diagnostyczny jest ułatwiony, jeśli podobne zmiany skórne występują u członków rodziny pacjenta. W przypadkach niepewnych diagnostycznie wskazane może być wykonanie badania histologicznego. W obrazie histologicznym stwierdza się hiperkeratozę, hipergranulozę, akantozę, papillomatozę, naskórkowe wzniesienia określa się mianem dzwonic [8].

U pacjentów niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej z chorobą Dariera. Oba schorzenia mają ten sam autosomalny dominujący mechanizm dziedziczenia oraz zbliżony obraz kliniczny obejmujący brodawkowate grudki umiejscowione na skórze w okolicach akralnych, nadmierne rogowacenie podpaznokciowe, leukonychię, podłużne bruzdowanie i rogowacenie dłoniowo-podeszwove. Jednak w przeciwieństwie do AVH choroba Dariera przebiega z dyskeratozą i akantolizą oraz ma tendencję do występowania w okolicach łojotokowych [5]. W badaniu histologicznym stwierdza się dyskeratozę z charakterystycznymi ciałkami okrągłymi i ziarnami w warstwie ziarnistej naskórka, widocznymi jako centralnie umiejscowione, okrągłe dyskeratotyczne masy bazofilne otoczone wyraźną otoczką [9]. Inną jednostką chorobową, którą można uwzględnić w diagnostyce różnicowej, jest *epidermodysplasia verruciformis* (dysplazja Lewandowsky’ego-Lutza), rzadka choroba skóry wywoływana przez wirus brodawczaka ludzkiego, występująca u osób o szczególnej predyspozycji genetycznej [5].

Opcje terapeutyczne obejmują miejscowo i doustnie stosowane retinoidy, krioterapię i laseroterapię, ale żadna z nich nie zapewnia wyleczenia [4, 10]. Korzystny wynik terapii acytretyną u chorych z AVH i rogowakiem kolczystokomórkowym opisali Farro i wsp. [10].

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek 34-letniego mężczyzny, który zgłosił się do poradni z powodu utrzymujących się od 8 lat zmian skórnych. Początkowo zmiany skórne były umiejscowione obustronnie na grzbietowej powierzchni rąk i przedramion, ale stopniowo rozprzestrzeniły się na dystalną część ramienia. W badaniu stwierdzono rozsiane zmiany skórne obejmujące kończyny górne i dolne, głównie

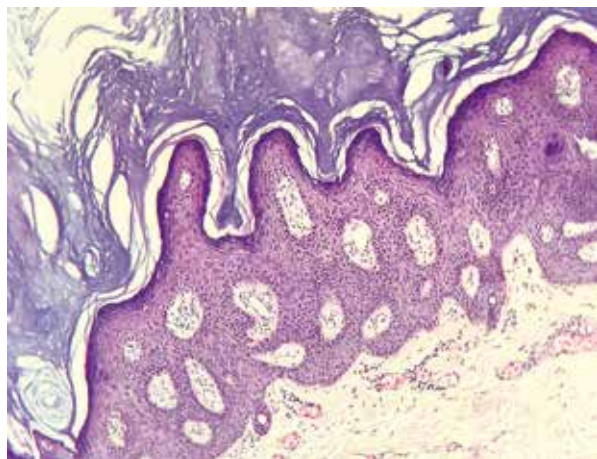


Figure 1. Histopathological picture (HE) (magnification 10×). Orthokeratotic hyperkeratosis, hypergranulosis, acanthosis, and papillomatosis are seen in “church towers”

Rycina 1. Obraz histopatologiczny (HE) (powiększenie 10×). Hiperkeratoza ortokeratotyczna, hipergranuloza, akantoz i papilomatoza – objaw „dzwonnic kościelnych”



Figure 2. Flat papules, keratosis, skin colour, some pink, most isolated other confluent

Rycina 2. Płaskie, zrogowaciałe grudki w kolorze otaczającej skóry lub o barwie różowej, w większości pojedyncze, sporadycznie zlewające się w większe wykwitwy

DISCUSSION

Acrokeratosis verruciformis of Hopf is a disorder of localized keratinization, which has been shown to have a predilection for men over women with a 2 : 1 ratio [4], however, no significant histological differences have been observed between cases where familial antecedence exists versus sporadic cases [2, 3]. The age of onset is reported in sporadic cases between the third and fifth decade, with the average age of onset being 32 years [11]. Genetic studies have been carried out in sporadic cases with isolation of mutational defects in the ATP2A2 gene, which encodes the Ca²⁺ ATPase pump in the change of codon A698V, a defect shared with Darier’s disease [12, 13]. By topography, the involvement of the forehead, scalp, flexor areas and oral mucosa are rare. However, there are reports of affection in flexor regions, usually the palmar area is involved. In this case, there is a history of pulmonary involvement due to bronchiectasis, there is another reported case of pulmonary involvement with a history of pulmonary tuberculosis infection in the literature [14]. The natural course of the disease is chronic and progressive. The only treatment that has been observed to be effective and coincides with the literature in multiple countries is superficial ablation [15].

CONCLUSIONS

We propose that additional studies be developed to establish therapeutic standards. In adult patients, genetic studies would be useful to identify this mutation. In the case of our patient, the latter could not be performed.

o symetrycznym, obuustronnym układzie w okolicach wyprostnych. Zmiany miały postać mnogich rogowacających grudek o różnej wielkości, w kolorze skóry lub nieznacznie rumieniowych, o chropowatej powierzchni i wyraźnie zaznaczonych rumieniowych brzegach, z niewielką tendencją do zlewania się (ryc. 1). Zmiany rozwijały się w sposób przewlekły i bezobjawowy. Wyniki badań laboratoryjnych (morfologii krwi, OB i pełnego badania biochemicznego) były prawidłowe, z wyjątkiem niestabilnej glikemii. W badaniu histologicznym stwierdzono hiperkeratozę z akantozą i papilomatozę o wyglądzie „dzwonnic kościelnych” (ryc. 2). Obraz kliniczny był zgodny z rogowacaniem brodawkowym rąk i stóp Hopfa. Podczas zbierania wywiadu pacjent zaprzeczył, aby podobne zmiany skórne występowały u członków jego rodziny. Rozpoczęto leczenie retinoidami dostnymi. Pacjent nie zgłaszał się jednak na wizyty kontrolne, pacjenta utracono z obserwacji, ale po 2 miesiącach leczenia zgłosił poprawę stanu skóry.

OMÓWIENIE

Rogowacenie brodawkowe rąk i stóp Hopfa jest schorzeniem wynikającym z miejscowego zaburzenia procesu rogowacenia. Częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet (2 : 1) [4]. Nie zaobserwowano różnic histologicznych pomiędzy przypadkami, w których choroba występuje rodzinnie, i przypadkami sporadycznymi [2, 3]. W opisanych przypadkach sporadycznych wiek zachorowania mieścił się między trzecią a piątą dekadą życia, średnio 32 lata [11]. Badania genetyczne przeprowadzone w przypadkach sporadycznych choroby pozwoliły stwierdzić mutację w genie ATP2A2 kodującym pompę wapniową (Ca²⁺ ATPazę), polega-

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

jące na zmianie w kodonie A698V. Mutacja występuje zarówno w AVH, jak i w chorobie Dariera [12, 13]. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu histopatologicznego. W obrazie klinicznym rzadko stwierdza się zajęcie czoła, owłosionej skóry głowy, okolic zgięciowych oraz błony śluzowej jamy ustnej. Istnieją jednak doniesienia o zajęciu obszarów zgięciowych. W omawianym przypadku w wywiadzie potwierdzono zajęcie płuc w przebiegu rozstrzeni oskrzeli. W piśmiennictwie dostępny jest jeszcze inny przypadek zajęcia płuc w następstwie zakażenia gruźlicą [14]. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Jedynym rodzajem leczenia o skuteczności, potwierdzonej także w doniesieniach dostępnych w piśmiennictwie, jest powierzchowna ablacja zmian [15].

WNIOSKI

W artykule opisano obraz kliniczny zmian skórnych, które powinny budzić podejrzenie AVH. Wskazujemy również, że na podstawie dostępnych opisów przypadków zasadne byłoby opracowanie standardów leczenia. W przypadkach dotyczących osób dorosłych analizy genetyczne umożliwiają wykrycie mutacji. W przypadku naszego pacjenta badanie genetyczne nie było możliwe.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Chaitanya N.T.: Acrokeratosis verruciformis of Hopf: a rare case report. *Int J Res Rev* 2020, 7, 94-96.
2. Faina V., Magri F., Sernicola A., Chello C., Gagliostro N., Grieco T., et al.: Late-onset non-familial acrokeratosis verruciformis of Hopf: a case report. *Clin Ter* 2019, 170, 418-420.
3. de Andrade T.C.P.C., Silva T.M.P., Nunes A.J.F., da Silva G.V., Pinto A.C.V.D., Martelli A.C.C.: Acrokeratosis verruciformis of Hopf – case report. *An Bras Dermatol* 2016, 91, 639-641.
4. Reales J., González T., Oronoz M., Civalé C., Gómez J., Pissarelo F., et al.: Acroqueratosis verruciforme de Hopf: a propósito de un caso. *Rev Argentina Dermatol* 2021, 102, 56-65.
5. Bordel Gómez M.T., Miranda Romero A.: Acrokeratosis verruciformis of Hopf diagnosed in an adult. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005, 33, 27-30.
6. Wang C., Luan J., Niu Z.M., Huang Q., Zhang Z.H.: A novel small deletion in the ATP2A2 gene in a patient with sporadic Darier's disease and concomitant depression: a case report. *Int J Dermatol Venereol* 2020, 3, 176-178.
7. Hendricks A., Maarouf A.J., Mills M., Hendricks A.J., Maarouf M., Mills B.W., et al.: Erythrodermic Darier disease associated with metastatic lung adenocarcinoma. *Dermatol Online J* 2020, 26, 13030/qt8ng3h41c.
8. Frioui R., Tabka M., Mokni S., Ghanem A., Fetoui N., Ounnallah A., et al.: Warty papules on the hands and feet: acrokeratosis acrokeratosis verruciformis of Hopf verruciformis of Hopf. *Our Dermatol Online* 2022, 13, 215-216.
9. Paudel V., Pradhan M.B., Shrestha B., Paudel S.: Clinical and histopathological findings in a patient of Darier-white disease with acrokertasosis verruciformis of Hopf. *Case Rep Dermatol Med* 2022, 2022, 1-4.
10. Serarslan G., Balci D.D., Homan S.: Acitretin treatment in acrokeratosis verruciformis of Hopf. *J Dermatol Treat* 2007, 18, 123-125.
11. Bang C.H., Kim H.S., Park Y.M., Kim H.O., Lee J.Y.: Non-familial acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Ann Dermatol* 2011, 23 (Suppl. 1), S61-S63.
12. Wang P.G., Gao M., Lin G.S., Yang S., Lin D., Liang Y.H., et al.: Genetic heterogeneity in acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 558-563.

13. Berk D.R., Taube J.M., Bruckner A.L., Lane A.T.: A sporadic patient with acrokeratosis verruciformis of Hopf and a novel ATP2A2 mutation. *Br J Dermatol* 2010, 163, 653-654.
14. Patel N., Diwan N., Nair P.: Nonfamilial acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Indian Dermatol Online J* 2015, 6, 110.
15. Lohanee K., Thapa D.P.: Acrokeratosis verruciformis of Hopf: an unusual presentation. *Indian Dermatol Online J* 2021, 12, 928-929.

Received: 4.09.2022

Accepted: 10.10.2022

Otrzymano: 4.09.2022 r.

Zaakceptowano: 10.10.2022 r.

How to cite this article

Alcocer-Salas M., Santiago-Benitez M.J., Zepeda-Torres J.M.: Late onset non-familial acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2022, 109, 310-315. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123986>.