

# Síndrome de Vohwinkel. A propósito de un caso

## Vohwinkel Syndrome. A Case Report

Mayra Estefanía Miranda Flores,<sup>1</sup> Pablo Campos Macías,<sup>2</sup> María Elisa Vega Memije<sup>3</sup> y Roberto Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noreste núm. 25.

<sup>2</sup> Dermatólogo, Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato, Hospital Aranda de la Parra.

<sup>3</sup> Dermatóloga y dermatopatóloga, División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Dermatólogo y micólogo, Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

### RESUMEN

El síndrome de Vohwinkel es una genodermatosis de herencia autosómica dominante ocasionada por mutaciones en el gen GJB2, localizado en el locus 13q11-q12, que codifica para la conexina 26. Se manifiesta desde la infancia y se hace más evidente en la edad adulta, tiene predilección por el sexo femenino y la raza caucásica. Se caracteriza por una tríada: queratodermia palmo-plantar difusa y transgrediens, "en panal de abejas"; lesiones queratósicas lineales o "en estrella de mar" en los codos y las rodillas; y bandas fibrosas constrictivas en los dedos de las manos y los pies (pseudoainhum), se puede asociar hipoacusia, onicodistrofia, alopecia, onicogrifosis y alteraciones neurológicas.

Presentamos el caso de un paciente del sexo masculino de 26 años de edad, con síndrome de Vohwinkel, con queratodermia palmoplantar, lesiones queratósicas lineales en los codos, las rodillas y las manos, pseudoainhum e hipoacusia.

**PALABRAS CLAVE:** queratodermia, Vohwinkel, pseudoainhum, hipoacusia.

### ABSTRACT

Vohwinkel syndrome is an autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the GJB2 gene, located in locus 13q11-q12, which is encoded for connexin 26. Clinical manifestations began in childhood and is more evident in adulthood, it has a predilection for Caucasians females. It is characterized by a triad: diffuse palmo-plantar keratoderma, transgrediens, "in honeycomb"; linear keratotic papules or "starfish" on elbows and knees; and constrictive fibrous bands in fingers and toes (pseudoainhum). Also hypoacusia, nail dystrophy, alopecia, onychogryphosis and a variety of neurological abnormalities may occur.

We present a 26-year-old male patient with Vohwinkel syndrome, with palmoplantar keratoderma, constrictive fibrous bands (pseudoainhum), linear keratotic papules and hearing loss.

**KEYWORDS:** keratoderma, Vohwinkel, pseudoainhum, hypoacusia.

### Introducción

Las queratodermias palmoplantares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por lesiones hiperqueratósicas en las palmas y las plantas.<sup>1,2</sup>

De acuerdo con la edad de aparición, se clasifican en adquiridas y hereditarias. Estas últimas tienen diferente pronóstico, y pueden presentar otras manifestaciones cutáneas y extracutáneas asociadas. Varían en su patrón de herencia, edad de inicio, morfología, distribución y severidad de la hiperqueratosis.<sup>3</sup>

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Vohwinkel, con queratodermia palmoplantar, bandas fi-

brasas constrictivas (pseudoainhum), lesiones queratósicas lineales e hipoacusia.

### Caso clínico

Paciente masculino de 26 años de edad, originario y residente de León, Guanajuato, comerciante, dijo no tener antecedentes de enfermedades dermatológicas en la familia; refirió antecedente de alcoholismo y tabaquismo ocasional. Se le realizó amigdalectomía a los 10 años, mencionó que no tiene antecedentes traumáticos, enfermedades infecciosas o crónico-degenerativas.

En la exploración física se encontró una dermatosis disseminada, simétrica, bilateral, con predominio en las pal-

### CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas ■ rarenas98@hotmail.com; mayra\_91\_26@hotmail.com

Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, 14080 Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México



**Figura 1.** A) Queratodermia palmar. B) Pápulas queratósicas, milimétricas, a nivel de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. C) Pápulas queratósicas, milimétricas, color marrón, que confluyen a nivel de los codos. D) Pápulas queratósicas, milimétricas, color piel con disposición lineal, apariencia "estrella de mar" a nivel de las rodillas.

mas y en las áreas extensoras (dorso de los dedos, codos y rodillas). A nivel palmoplantar presentaba queratodermia difusa transgrediens en "panal de abeja". En los codos, las rodillas y el dorso de las manos y los pies (articulaciones interfalángicas) se observaron lesiones milimétricas, redondeadas, queratósicas, unas del color de la piel y otras color marrón oscuro con disposición lineal a nivel de las rodillas, algunas de ellas confluyen formando placas principalmente en los codos, las rodillas y el dorso de las manos, apariencia de "estrella de mar" (figura 1 A-D).

En la región plantar presenta queratodermia, con apariencia de hoyuelos de tamaño milimétrico, y en la región dorsal de las articulaciones interfalángicas de los pies se observan lesiones con aspecto de pápulas queratósicas, redondeadas, milimétricas, de color amarillo (figura 2 A-B).

En el quinto dedo de la mano derecha, a nivel de la articulación interfalángica distal, presenta banda fibrosa constrictiva (pseudoainhum) y aumento de volumen en el pulpejo de dicho dedo, no se aprecian alteraciones en las uñas o el pelo (figura 3).

Su padecimiento comenzó a los cuatro años de edad, con la aparición de "granos" en los codos, las rodillas y las manos (muñecas, nudillos), asintomático. Comentó que recibió múltiples tratamientos desde los 10 años de edad, incluyendo hidrocortisona y emolientes, así como tratamiento sistémico con isotretinoína oral durante un mes, pero no hubo mejoría clínica de las lesiones. Con antecedente de disminución de la audición. Hace aproximadamente un año presentó una banda fibrosa en el primer dedo de la mano derecha, refirió dolor intenso en dicho dedo.

El estudio histológico mostró hiperqueratosis laminar compacta, dos veces el grosor de la capa espinosa, con hipergranulosis, la capa espinosa con acantosis regular. En



**Figura 2.** A) Pápulas queratósicas, redondeadas, amarillentas, a nivel del dorso de los dedos de los pies. B) Queratodermia plantar, apariencia de hoyuelos transgrediens, en "panal de abeja".

la dermis vasos sanguíneos dilatados y con escasas glándulas sudoríparas sin alteraciones (figura 4).

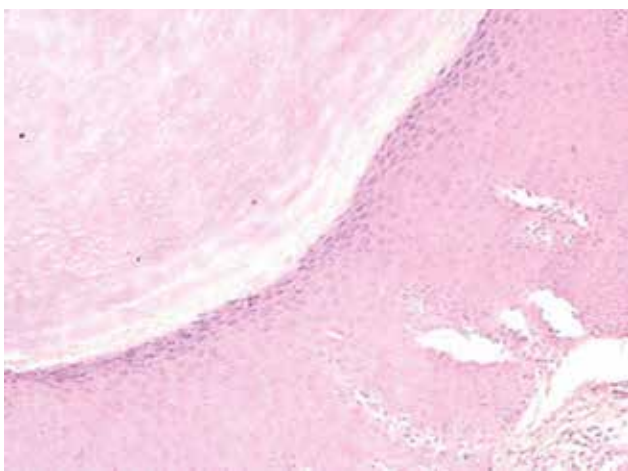
Actualmente se encuentra en tratamiento con urea al 40%, se observa mejoría clínica de las lesiones y del pseudoainhum (figura 5).



**Figura 3.** Anillo fibroso constrictivo a nivel de la articulación interfalángica distal del quinto dedo de la mano derecha (pseudoainhum).



**Figura 5.** Imagen de control de pseudoainhum en el quinto dedo de la mano derecha tres meses después del uso diario de urea al 40%.



**Figura 4.** Hiperqueratosis laminar compacta, con acantosis regular e hipergranulosis. Imagen histológica (H-E 20X).

## Discusión

Las queratodermias se clasifican con base en sus manifestaciones clínicas, y si se encuentran asociadas o no a manifestaciones extracutáneas:

- No sindrómicas, aisladas: afección palmoplantar predominante, representan la forma más común.
- No sindrómicas, con características adicionales en la piel o anexos: no presentan características extracutáneas mayores, también se les ha llamado síndromes complejos.
- Sindrómicas: tienen manifestaciones extracutáneas asociadas a la mutación de un gen en específico.<sup>3</sup>

Dependiendo del patrón de daño palmoplantar se clasifican en:

- Difusa: engrosamiento generalizado de toda la superficie palmoplantar.
- Focal: formación de callosidades múltiples y potencialmente dolorosas, en especial en las plantas de los pies.
- Estriada: lesiones de aspecto lineal, principalmente localizadas en la región palmar de los dedos, donde existen tendones subyacentes.
- Punteada: múltiples pápulas queratósicas con hueco central.<sup>3</sup>

El síndrome de Vohwinkel, también conocido como “queratodermia hereditaria *mutilans*”, es un trastorno autosómico dominante raro. No se reporta predominio racial, o de sexo. Las lesiones comienzan a aparecer en la infancia y evolucionan gradualmente.<sup>4</sup>

En el síndrome de Vohwinkel se han identificado dos tipos de mutaciones de diferenciación epidérmica. Una de ellas es una nueva mutación de sentido erróneo de la proteína de la unión de la brecha beta 2 (gen GJB2) que codifica la conexina 26, una proteína de la unión de la brecha, es una subunidad de unión gap expresada en la corteza de desarrollo, en las células cocleares y en la epidermis.<sup>4,5</sup> Otra mutación es la inserción del gen de loricrina en el complejo de diferenciación epidérmica en 1q21.

Recientemente se describió una variante ictiósica con una mutación 730insG.<sup>6</sup> Se han publicado reportes de casos de esta variante, también denominada de camisa, donde la mutación se produce a nivel de la loricrina, que es responsable de la regulación de la cornificación. En este caso, la queratodermia palmoplantar es difusa y

se puede presentar pseudoainhum. Sin embargo, existe una dermatosis ictiosiforme congénita moderada y generalizada, pero no hay asociación con la pérdida de audición.<sup>2,7</sup>

También se ha informado una nueva variante del síndrome de Vohwinkel con hipotricosis congénita en dos hermanos.<sup>8</sup> Una nueva mutación de sentido erróneo en GJB2, p.Tyr65His, se relaciona con el síndrome de Vohwinkel grave.<sup>9</sup>

Para el diagnóstico son de gran utilidad las alteraciones clínicas que incluyen la distribución de queratodermia palmoplantar, la implicación de las uñas, el cabello y los dientes, así como las manifestaciones que afectan a otros órganos. La historia familiar puede ser útil para establecer el patrón de herencia. En la histopatología podemos encontrar hallazgos inespecíficos, como hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis; puede revelar características más específicas, como la hiperqueratosis epidermolítica, la pérdida de adhesión de queratinocitos o retención de núcleos en el estrato córneo (indicio de queratodermia loricrin). La inmunotinción puede indicar la reducción o ausencia de proteínas afectadas (por ejemplo, deficiencia de desmogleína). Además, la histopatología es crucial para descartar los diagnósticos diferenciales.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial incluye otras queratodermias que presentan autoamputación digital, como mal de Meleda, síndrome de Olmsted, queratodermia acral, paquioniquia congénita, queratodermia palmoplantar de Sybert y queratodermia palmoplantar de Gamborg-Nielsen, así como dermatosis adquiridas que pueden conducir a la aparición de bandas constrictoras, lepra, sífilis terciaria, ainhum, esclerodermia, bandas amnióticas, síndrome de Raynaud y siringomielia.<sup>10</sup>

Debido a que la presentación de esta entidad es rara, no se describen muchas opciones terapéuticas. El tratamiento tópico no suele ser suficiente. Los queratolíticos –como los salicilatos y la urea– y los retinoides tópicos pueden reducir la queratodermia.

El etretinato se utilizó por primera vez para el síndrome de Vohwinkel en 1981. Es posible que los retinoides sistémicos reviertan la queratodermia y el pseudoainhum, sin embargo, la recaída puede ocurrir al suspender el medicamento.<sup>11,12</sup> La distinción entre formas epidermolíticas y no epidermolíticas es terapéuticamente relevante, dado que las formas epidermolíticas tienden a empeorar con el uso de retinoides sistémicos.<sup>5</sup>

La liberación quirúrgica de las bandas de constricción en forma de z-plastia, o colgajo de dedo cruzado, se ha descrito para preservar los dígitos.<sup>13</sup>

## Conclusión

Se expone el caso de un paciente masculino de 26 años de edad con síndrome de Vohwinkel, que presenta la triada de queratodermia palmoplantar, lesiones queratósicas en áreas salientes, pseudoainhum y además disminución de la audición, quien recibió tratamiento con urea al 40% y presentó mejoría clínica de las lesiones. El diagnóstico de esta entidad es con base en las manifestaciones clínicas características, y es necesario hacer biopsia de las lesiones principalmente para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, ya que la misma muestra características histopatológicas muy inespecíficas, además nos ayuda distinguir entre las variantes epidermolíticas y no epidermolíticas, ya que el tratamiento en ambas es diferente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Florero V, Martínez J, Navajas D, Dahbar M y Allevato M, Síndrome de Vohwinkel o queratodermia hereditaria mutilante, *Rev Asoc Col Derma* 2017; (4):329-33.
2. Dalla L, Vettoratto G, Vale M, Bissacotti R, Flores C y Borges J, Vohwinkel syndrome, ichthyosiform variant –by camisa–. Case report, *An Bras Dermatol* 2013; 6:206-8.
3. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D y Zambruno G, Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features, *J Eur Acad Dermatol and Venereol* 2018; 32(5):704-19.
4. Kelsell DP, Wilgoss AL, Richard G, Stevens HP, Munro CS y Leigh IM, Erratum: connexin mutations associated with palmoplantar keratoderma and profound deafness in a single family, *Eur J Human Genetics* 2000; 8(6):469-72.
5. Has C y Technau-Hafsi K, Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects, *J Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14(2):123-40.
6. Drera B, Tadini G, Balbo F, Marchese L, Barlati S y Colombi M, De novo occurrence of the 730insG recurrent mutation in an Italian family with the ichthyotic variant of Vohwinkel syndrome, loricrin keratoderma, *Clinical Genetics* 2007; 73(1):85-8.
7. Schmuth M, Fluhr JW, Crumrine DC, Uchida Y, Hachem JP, Behne M y Elias PM, Structural and functional consequences of loricrin mutations in human loricrin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis), *J Invest Dermatol* 2004; 122(4):909-22.
8. Seirafi H, Khezri S, Morowati S, Kamyabhesari K, Mirzaeipour M y Khezri F, A new variant of Vohwinkel syndrome: a case report, *Dermatol Online J* 2011; 17:3.
9. De Zwart-Storm EA, Van Geel M, Veysey E, Burge S, Cooper S, Steijlen PM, Martin PE y Van Steensel MA, A novel missense mutation in GJB2, p.Tyr65His, causes severe Vohwinkel syndrome, *Br J Dermatol* 2011; 164:197-9.
10. Cavalcante LIS, Almeida TLP, Holanda EM y Accioly-Filho JW, Vohwinkel's mutilating keratoderma: report of three familial cases, *An Bras Dermatol* 2003; 78:311-8.
11. Camisa C y Rossana C, Variant of keratoderma hereditary mutilans (Vohwinkel's syndrome). Treatment with orally administered isotretinoin, *Arch Dermatol* 1984; 120:1323-8.
12. Wereide K, Mutilating palmoplantar keratoderma successfully treated with etretinate, *Acta Derm Venereol* 1984; 64:566-9.
13. Bassetto F, Tiengo C, Sferrazza R, Belloni-Fortina A y Alaibac M, Vohwinkel syndrome: treatment of pseudo-ainhum, *Int J Dermatol* 2010; 49:79-82.