

Queratolisis punctata emergente en los Andes Cusco-Perú

Emergent pitted keratolysis in the Andes Cusco-Perú

George Roy García Cuadros^a, Yuri Manuel Figueroa Núñez del Prado^b, Jorge Arrese Estrada^c

^aEsSalud del Cusco Perú. Doctor en Medicina. Ex Profesor Principal de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco.

^bJefe de la Unidad de Dermatología del Hospital Nacional Sur Este EsSalud del Cusco.

^cServicio de Dermatopatología del Centro Hospitalario Universitario de Sart Tilman de Lieja, Bélgica.

Correspondencia:

George Roy García Cuadros
Hospital Nacional Sur Este EsSalud Cusco
Plaza Tupac Amaru, 114
Wanchaq, Cusco-Perú
Tel.: (+51) 84-240008
e-mail: roygarciacu@hotmail.com

Resumen

Introducción: La queratolisis punctata (QP) es una infección bacteriana que afecta los pies provocando erosiones y olor desagradable. Es común en zonas cálidas o tropicales, pero no reportada en las frías o andinas.

Material y métodos: El objetivo fue demostrar que QP es emergente en los andes de Cusco, Perú. Se estudian 10 casos vistos en el Hospital del Seguro Social del Cusco a 3.400 msnm.

Resultados: Se incluyó a 6 varones y 4 mujeres con enfermedad entre 3 meses a 2 años. Hubo prurito y mal olor podal. Encontramos hoyuelos, erosiones tipo placas, surcos erosivos y bromhidrosis. Por gram demostramos cocos y bacilos filamentosos en 100%. No fue posible el aislamiento bacteriano. Además en 3 casos se aisló *M. canis*, *T. rubrum* y *Candida sp*. En todas las biopsias teñidas con HE se encontró numerosas bacterias coccoides y filamentosas. Por ultramicroscopía hallamos bacterias, lisis de corneocitos y persistencia de gránulos de queratoquialina en la córnea. Hubo positividad en 5 casos estudiados con anticuerpo antifilagrina en la capa córnea. La respuesta fue buena al tratamiento con Eritromicina o Cefalexina (VO) y Mupirocina o Eritromicina tópicamente.

Comentario: La QP es emergente en Cusco, Perú. Por regla existe humedad, depresiones y mal olor podal. También existen erosiones más amplias y surcos erosivos. No es fácil el aislamiento bacteriano, pero el gram es constantemente claro. La biopsia es muy útil para el diagnóstico. La ultramicroscopía es muy demostrativa. Parece haber alteración en la maduración epidérmica. Tuvimos 30% de coexistencia bacterias-hongos. En el tratamiento debe haber control de los factores condicionantes y uso de antibióticos tópicos y sistémicos por lo menos 2 semanas.

(García Cuadros GR, Figueroa Núñez del Prado YM, Arrese Estrada J. Queratolisis punctata emergente en los Andes Cusco-Perú. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:223-228)

Palabras clave: queratolisis punctata, Perú.

Summary

Introduction: Pitted keratolysis (PK) is a bacterial infection of the feet, with a typical malodour and erosions. Most reports are from tropical or temperate environments and not from colder climates or the Andean regions.

Materials and methods: 10 cases of PK from the Andean regions of Cusco, Peru are reported. Clinical, microbiological, histopathological, ultrastructural and therapeutical features are described from patients seen in the Social Security Hospital of Cusco which is located at 3,400 metres above sea level.

Results: The study included 6 men and 4 women. Pruritus and malodour were present for 3 months to 2 years. Clinically bromhidrosis, pits, larger erosions and sulci were noted in the pressure bearing areas of the plantar skin.

Skin swabs revealed a lot of coccoid and filamentous organisms on the gram stain, but bacteria could not be cultured. Skin scrapings grew *M. canis*, *T. rubrum* and *Candida sp.* in 3 cases. Histopathology with hematoxylin-eosine stains revealed microorganisms in the stratum corneum and only slight dermal inflammation. Electron microscopic studies revealed bacteria with and without transverse septae in the stratum corneum, lysis of corneocytes, and persistent keratoquialin granules. 5 cases studied with a filaggrin monoclonal antibody showed a positive reaction. Treatment with oral erythromycin or cephalexin plus topical mupirocin or erythromycin was effective in almost all cases.

Conclusions: PK is an emerging disease in Cusco, Peru, manifesting as malodour and pits or mild erosions on the plantar surfaces. Gram, HE and ultrastructural studies are very demonstrative Electron microscopy and staining with filaggrin monoclonal antibodies suggests that there is an alteration in epidermal differentiation in this condition. 3 of 10 patients were co infected with dermatophytes or yeasts. Controlling environmental factors and using topical and oral antibiotics for at least 2 weeks are effective therapies.

Key words: pitted keratolysis, Peru.

Queratolisis punctata (QP) es una infección que afecta los pies, debido a diversos géneros de agentes bacterianos, tales como Corynebacterium, Micrococcus, Dermatophilus, etc. y que característicamente provoca pequeñas erosiones en las plantas[4, 5, 11, 15].

Es común en zonas tropicales pero rara en lugares fríos o de altura[2, 6, 11]. No hay reportes de ciudades andinas, en donde hay frecuente confusión con tiña pedis.

El propósito de este trabajo es difundir esta patología, que se muestra emergente en Cusco, Perú, destacando las características clínicas, laboratoriales, patológicas, ultraestructurales y su manejo.

Material y métodos

Se estudiaron 10 casos de QP vistos en el servicio de dermatología del Hospital del Seguro Social del Cusco Perú (EsSalud), ubicado a 3.400 msnm.

Se usó una ficha clínica convencional. Con el consentimiento de los enfermos o de sus padres se tomaron fotos con una cámara digital Nikon, se hicieron los estudios microbiológicos y se efectuaron las biopsias.

A cada paciente se le practicó por lo menos 3 escarificaciones de las lesiones deprimidas o descamativas (si existían), para investigar bacterias mediante tinción de Gram y cultivo en agar sangre (Difco), además para investigar hongos por examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y por cultivo en agar Sabouraud. Los pacientes debían estar libres de tratamiento una semana antes de la toma de las muestras.

Se realizaron biopsias cutáneas con punch de 4 mm, que fueron fijadas en formol neutro al 10% y teñidas con hematoxilina eosina, Gram, PAS y Grocott.

Cinco de 10 muestras fueron procesadas para examen ultramicroscópico y también se prepararon cortes histológicos para ser examinados con un anticuerpo monoclonal antifilagrina (NCL-Filaggrin, Novocastra laboratories) para distinguir maduración epidérmica. Estas últimas pruebas se realizaron en el Servicio de Dermatopatología del Centro Hospitalario Universitario de Sart Tilman, Lieja-Bélgica.

Los pacientes fueron tratados con Eritromicina o Cefalexina 500 mg c/8h VO por 10 a 20 días. Además usamos Mupirocina al 2% ungüento o Eritromicina al 4% solución

por igual tiempo y en 3 casos de coexistencia micótica se empleó Clotrimazol tópico por 2 semanas.

Resultados

El estudio incluyó a 6 varones y 4 mujeres. El rango de edad fluctuó entre 9 a 70 años. El tiempo de enfermedad reportado fue de 3 meses a 2 años. Las molestias relatadas fueron prurito y mal olor en los pies.

La zona más frecuentemente afectada fue arco anterior del pie (Figura 1). Los hallazgos físicos importantes son hoyuelos, erosiones superficiales serpiginosas y bromhidrosis. Un caso se presentó con queratodermia plantar y llamativos surcos erosivos.

En relación a los resultados microbiológicos para bacterias, todos los 10 casos teñidos con Gram fueron positivos, con la presencia de cocos y bacilos filamentosos. No nos fue posible aislar bacterias con el medio de cultivo que disponemos. En relación al estudio de hongos, 3 casos fueron KOH positivos (2 para hifas y uno para levaduras) y 3 micocultivos resultaron positivos a *M. canis* y *T. rubrum*. y *Candida* sp.

Todas las biopsias teñidas con hematoxilina eosina demostraron múltiples microorganismos cocoides y filamentosos delgados y cortos de aspecto bacteriano, ubicados en las partes más externas de la capa córnea (Figura 2), lo que



Figura 1. Depresiones en el arco plantar anterior. Descamación interdigital.

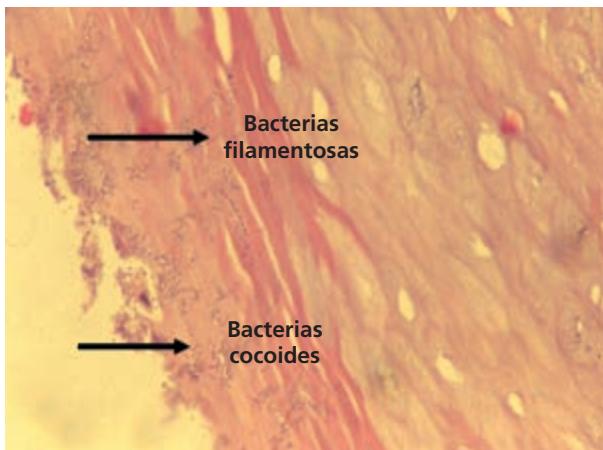


Figura 2. Microorganismos filamentosos en la capa córnea (flecha superior). Microorganismos coccoides (flecha inferior). (H/E x 100).

se corroboró con la coloración de Gram en el tejido. Los 3 casos con micocultivo positivo tuvieron correlación con las coloraciones de PAS y Grocott.

La microscopía simple no demostró alteraciones en la epidermis. En la dermis hubo escaso infiltrado inflamatorio mononuclear superficial.

En la ultramicroscopía se evidenció numerosas bacterias redondas, ovoides y alargadas, algunas con tabiques en sus porciones centrales. Ellas ocupaban espacios o "huecos" bien definidos en la córnea epidérmica con destrucción de corneocitos. Además, se evidenció de manera llamativa, persistencia de gránulos de queratohialina en la córnea (Figuras 3 y 4). Por este último hallazgo pensamos que podría existir alteración en la maduración epidérmica y se agregó al trabajo un estudio con anticuerpo monoclonal antifilagrina en 5 muestras, demostrándose positividad en dicho nivel (Figura 5).

La respuesta al tratamiento fue buena a excelente en 7 casos, 2 casos no regresaron a control y en un caso, con diabetes mellitus de fondo, el resultado fue inconsistente.

Comentarios

Se considera que la QP tiene distribución mundial[1, 2, 11]. No hemos encontrado reportes de zonas andinas o frías, como Cusco, Perú.

Todos nuestros casos habían recibido tratamiento antimicótico, por desconocimiento de QP. De modo que consideramos que la difusión de nuestra experiencia es obligatoria.

Está demostrado que la prevalencia de la enfermedad es mayor en militares, atletas, trabajadores industriales, adolescentes y adultos jóvenes, ciertamente vinculado a sus

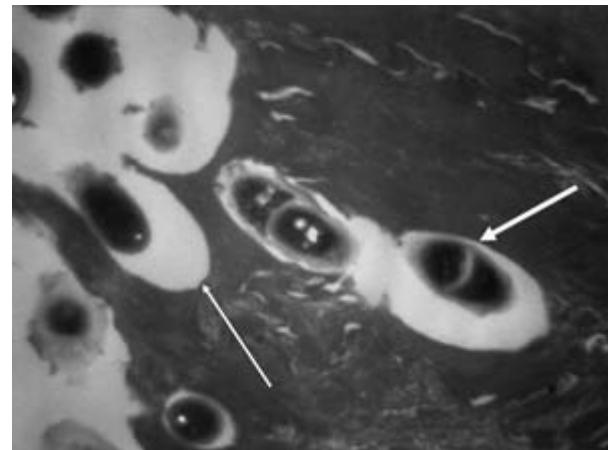


Figura 3. Numerosas bacterias vistas por ultramicroscopia. Cavidad o espacio de alojamiento de la bacteria (flecha delgada). Bacteria con septo en su zona central (flecha gruesa).

actividades[1, 11, 22]. En nuestra casuística edad y ocupaciones son variopintas.

Si bien la presencia de hoyuelos, con aspecto cribado de las plantas es muy característico, la clínica se puede ver enriquecida con lesiones erosivas de tipo serpiginoso, con lesiones crateriformes amplias y otras con aspecto grisáceo sucio, lo que se atribuye a la producción de un pigmento oscuro bacteriano[1, 5, 18]. Un paciente de esta serie tenía queratodermia plantar, con surcos erosivos pronunciados, que corresponde a una presentación clínica inusual (queratolisis sulcata)[14]. Entendemos que en este último caso, la queratodermia ha sido un rico terreno para que las bacterias

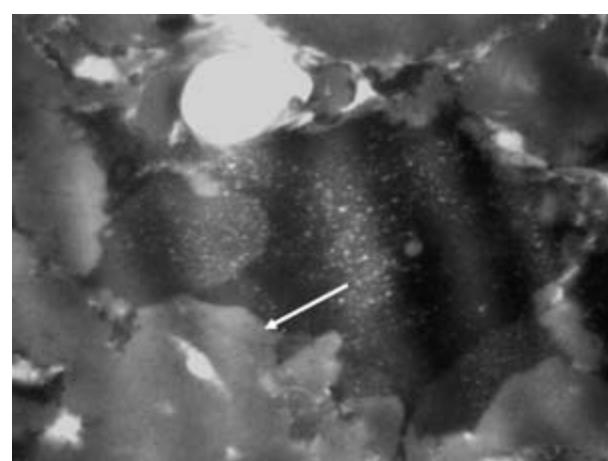


Figura 4. Ultramicroscopia de piel afectada con queratolisis puntata. Persistencia de gránulos de queratohialina en la capa córnea (flecha).

provoquen los llamativos surcos[6, 22]. Además 2 casos de esta serie, se presentaron con erosiones redondas, simulando placas, patrón clínico que ciertamente escapa de lo usual[21].

La humedad de los pies es constante, con frecuente olor desagradable (bromhidrosis)[1, 11, 20]. Este característico olor ofensivo, se asocia a productos bacterianos como tioles, tioésteres y sulfuros, y no se encuentra en otras enfermedades que entran en la diferencial[6].

Es preponderante el compromiso de los arcos plantares anteriores. En menor escala se afectan los talones. Es posible el compromiso de las regiones interdigitales y raro en otros sitios (manos, axilas, zonas inguinales)[2, 16, 19].

La pérdida de la continuidad de la capa córnea, representada por hoyuelos, cráteres o erosiones serpiginosas o redondas está dado por la producción de enzimas que digieren la queratina[3, 4, 9, 17]. Por ejemplo *Kytococcus (Micrococcus) sedentarius* produce 2 enzimas extracelulares o proteasas, llamadas enzimas P1 y P2, que tienen la capacidad de degradar la queratina, habiéndose experimentado ésta para en el tratamiento de callos y propuesto su uso comercial[3]. La producción de proteasas es favorecida por la humedad cutánea y cuando el pH sube entre 8 y 9[6].

Hemos encontrado correlación de los hoyuelos o pitting con la ultramicroscopia, en la que se demuestra espacios o "huecos" claramente definidos, que permiten el alojamiento de las bacterias en la capa córnea (Figura 3). En estudios anteriores con ultramicroscopia de barrido se ha demostrado túneles en el estrato córneo. Por otro lado con ultramicroscopia de trasmisión se ha visto septos transversales en las bacterias y una superficie vellosa característica que se ha relacionado con su actividad queratolítica[8, 9, 11]. Igualmente esta técnica ha revelado el agente causal en la piel normal o aún no afectada[9].

Wohlrab y cols., describen, en base a la acción queratolítica, 2 formas de QP: el tipo menor o superficial, en que las bacterias son predominantemente cocoides y extracelulares y la forma mayor o clásica, en la que las bacterias exhiben dimorfismo (cocoides y filamentosas) y son intracorneocíticas[7].

Hay 2 variedades reconocidas de QP: la QP punctata común, con las características depresiones y la queratolisis hiperqueratósica, anteriormente llamada queratoma plantar sulcatum, en la que generalmente hay queratodermia y surcos erosivos serpiginosos[11].

En el diagnóstico diferencial se debe tomar en cuenta la presentación clínica, de modo que si en la planta existe eritema o una coloración grisácea, hay que considerar a tiña pedis eritrasma, candidiasis; si hay lesiones papulosas córneas, a la verruga plantar, queratosis arsenical, hiperquer-

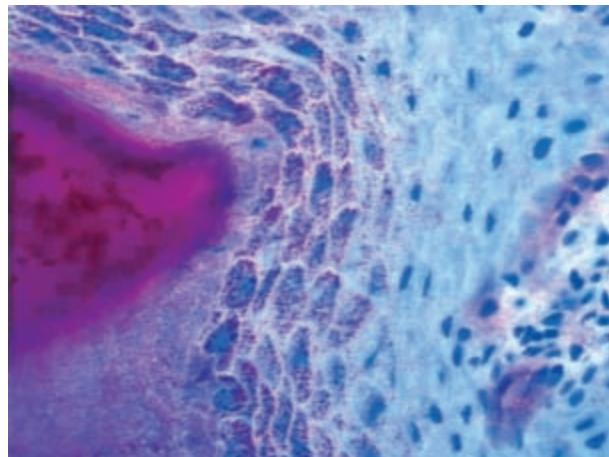


Figura 5. Marcaje positiva con anticuerpo antifilagrina en las células granulosas y en la capa córnea.

rosis punctata, sífilis secundaria; y si hay engrosamiento plantar, a la queratodermia, psoriasis y dermatitis de contacto crónica[1, 5].

Para la demostración microbiana directa usamos Gram y KOH[5, 18]. El estudio con KOH altera a las bacterias, pero el inconveniente se salva con la toma de varias muestras, lo cual ayudó a demostrar 3 casos asociados a dermatomicosis, corroborados mediante micocultivo. La coexistencia de bacterias-hongos, no es un reporte raro, de hecho puede haber facilitación de la colonización cutánea de unos para los otros, aspecto importante a considerar en el momento del tratamiento. QP puede deberse a una actividad combinada de bacterias, aunque se ha propuesto que algunos hongos patógenos podrían inicialmente romper la barrera epidérmica y facilitar la colonización bacteriana *a posteriori*[1, 7, 8]. En este estudio no pudimos aislar las bacterias causantes de QP, porque no contamos con suficientes recursos. Repárese en que las bacterias requieren condiciones exigentes para su cultivo, por ejemplo, *Corynebacterium* necesita medio de infusión cerebro corazón en agar chocolate telurito al 5% y dióxido de carbono al 10%. Mientras que *Kytococcus sedentarius* y *Dermatophilus congolensis*, tienen otras exigencias[5, 6, 11].

Con hematoxilina eosina y empleando aceite de inmersión hemos podido demostrar fácilmente los microorganismos, presentes en las porciones superficiales de la capa córnea[7]. La coloración adicional de Gram sólo fue complementaria. Lo mismo pasa con las coloraciones de plata[1, 5].

No se genera importante compromiso inflamatorio en la dermis[5, 11, 16]. Nuestros casos exhibieron discreto infiltrado mononuclear en la zona papilar.

Otro hallazgo ha sido la persistencia de gránulos de queratohialina en la capa córnea por ultramicroscopia (Figura 5), lo que nos hizo sospechar en una alteración en la maduración epidérmica y esto nos indujo a ampliar el presente trabajo mediante el empleo de un anticuerpo monoclonal anti-filagrina. El resultado fue la demostración de filagrina llenando la capa córnea, lo que es anormal (Figura 5). Las filagrinas son filamentos intermedios que se encuentran como profilagrinas en los gránulos de queratohialina y que van desapareciendo en la zona de diferenciación terminal, es decir, en la capa córnea.

La filagrina es una proteína de 50-kDa, que funciona como matriz proteica de la queratina, a la cual organiza en el estrato córneo. La filagrina no tiene un rol permanente en el estrato córneo, sino que luego de formada se rompe y más adelante se metaboliza ácido urocáncico, que bloquea la luz ultravioleta, y a ácido pirrolidona, que proporciona hidratación al estrato córneo. Entonces la filagrina tiende a desaparecer en el estrato córneo[10]. La demostración de su persistencia en todos los niveles de la capa córnea, usando un anticuerpo monoclonal, desperta la sospecha de que puede haber una alteración en la maduración epidérmica en QP. Pero esto es sólo una hipótesis que deberá ser confirmada o descartada con posteriores estudios.

Al evaluar el tratamiento, conseguimos una respuesta satisfactoria en 70% de los casos, mediante el empleo de antibióticos tópicos y sistémicos, aunados al control de los factores que condicionan la humedad podal. Creemos que el tiempo mínimo de tratamiento antibiótico debe ser de 2 semanas.

De hecho un manejo criterioso debe incluir 2 pilares:

- Manejar los factores condicionantes (hiperhidrosis de los pies, calzados ajustados, ocupaciones como deportistas, militares, trabajadores industriales, etcétera)[5, 6].
- Manejo de la infección.

Para la hiperhidrosis se recomienda cloruro de aluminio al 20%, 3 veces al día, glutaraldehído al 10%, formol al 1 a 3%, permanganato de potasio 0,10 g en 5 litros de agua, en lavados 2 veces al día. Otro agente reductor de la hiperhidrosis es el difemanil metilsulfato tópico, que altera la neurotrasmisión a las glándulas sudoríparas[1]. Debe complementarse con el cambio de calzado, disminuyendo la frecuencia del uso de zapatillas (tenis), botas o calzados cerrados. De ser posible se recomienda alternar con calzados abiertos o ventilados. Asimismo es recomendable una higiene periódica y uso de jabones antibacterianos[1].

Para el control de la infección propiamente dicha hay varios antibióticos útiles, pero los aconsejados son Eritromici-

na 250 mg c/6 horas ó 500 mg c/8 horas VO por 2 a 4 semanas. Igualmente es eficaz Cefalexina. La Penicilina no ha demostrado ser eficaz. Excelente complemento terapéutico son los nuevos antibióticos tópicos como Mupirocina y ácido fusídico 2 a 3 veces al día[12]. Igualmente son útiles Eritromicina y Clindamicina tópicos[18]. Se aconseja los imidazólicos, principalmente cuando hay infección fungica. Por estudios ultraestructurales se ha encontrado bacterias en la capa córnea, sin la producción de erosiones, de manera que resulta lógico recomendar el tratamiento de toda la superficie plantar con antibióticos tópicos. Es igualmente aconsejable el control de los familiares o de las personas del entorno del paciente, por la posibilidad de situaciones epidémicas.

Nuestras conclusiones son:

- La QP que es una infección frecuente en zonas tropicales y cálidas, es nueva en la altitud de Cusco-Perú y posiblemente también existe en otras zonas frías.
- Los aspectos cardinales para el diagnóstico clínico son humedad podal, bromhidrosis y las erosiones pequeñas, medianas o como surcos en las plantas.
- Si bien algunas bacterias productoras de QP son exigentes para su cultivo, se pueden demostrar rápidamente con Gram y claramente con hematoxilina eosina en la biopsia común.
- La ultramicroscopía nos ofrece una hermosa demostración de las bacterias y de las alteraciones en la capa córnea. Por medio de ésta y con anticuerpos antifilagrina realizados a 5 de nuestros pacientes, nos permitimos decir que parece haber una alteración en la maduración epidérmica por la persistencia de gránulos de queratohialina y de filagrina en el estrato córneo.
- El antibiótico relativamente nuevo Mupirocina y Eritromicina al 4% solución, aunados a Eritromicina o Cefalexina por vía oral son recomendables en el tratamiento de QP por al menos 2 semanas .

Quedan algunas interrogantes, que dejamos como motivación para la vena investigadora, como son averiguar la prevalencia de QP en el mundo y en las zonas frías o de altitud. Queda también para el estudio, conocer los agentes causales por zonas geográficas. Discernir si el problema es provocado por un solo agente o por la actividad de varios. Estandarizar los medios de cultivo, ampliar los estudios ultraestructurales y con inmunohistoquímica. Dejamos abierta la pregunta: ¿existe alteración de la maduración epidérmica inducida por los agentes causales? También es necesario averiguar el índice de recurrencia de QP y nuevas drogas para su manejo.

Bibliografía

1. Hayward S, Zwarteveen, Landorf K. Pitted keratolysis: a common dermatological condition causing foot malodour. *Aust J Pod Med* 1999;33:129-132.
2. Takama H, Tamada Y, Yano K. Pitted keratolysis: clinical manifestations in 53 cases. *Br J Dermatol* 1997;137:282-5.
3. Longshaw CM, Wright JD, Farrel AM. *Kytococcus sedentarius*, the organism associated with pitted keratolysis, produces two keratin-degrading enzymes. *J Appl Microbiol* 2002;93:810-6.
4. Nordstrom KM, McGinley KJ, Capiello L. Pitted keratolysis. The role of *Micrococcus sedentarius*. *Arch Dermatol* 1987;123: 1320-5.
5. Ramsey M. Pitted keratolysis. A common infection of active feet. *Phys Sports Med* 1996;24.
6. Peñaloza JA, López A. Corinebacteriosis cutánea. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001; 10:141-6.
7. Wohlrab J, Rohrbach D, Marsch WC. Keratolysis sulcata (pitted keratolysis): clinical symptoms with different histological correlates. *Br J Dermatol* 2000;143:1365.
8. Tilgen W. Pitted keratolysis. Ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1979;6:18-30.
9. De Almeida Jr H, De Castro L, Rocha N. Ultrastructure of pitted keratolysis. *Int J Dermatol* 2000;39:698-709.
10. Stenn K, Brawan J. The normal histology of the skin. En Farmer E, Hood A. *Pathology of the skin*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill 2002:88-93.
11. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. Segunda ed. México DF: McGraw-Hill 2003: 261-5.
12. Vásquez-López F, Pérez-Oliva N. Mupirocine ointment for symptomatic pitted keratolysis. *Infection* 1999;24:55.
13. Zaias N, Taplin D, Rebel G. Pitted keratolysis. *Arch Dermatol* 1965;92:151-4.
14. Sarkany I. Keratolysis plantare sulcatum. *Br J Dermatol* 1965;281-2.
15. Gillum RL, Qadri SM, Al-Ahdal MN. Pitted keratolysis: a manifestation of human dermatophilosis. *Dermatologica* 1988;177: 305-8.
16. Luther M, Kromayer E. Keratolysis sulcata (pitted keratolysis): clinical symptoms with different histological correlates. *Br J Dermatol* 2000;143:1348-9.
17. Hanel H, Kalisch J, Keil M. Quantification of keratinolytic activity from *Dermatophilus congolensis*. *Med Microbiol Immunol* 1991; 180:45-51.
18. Sampaio S, Rivitti E. *Dermatologia*. 1ª edição. Brasil: Artes Médicas, 1998;450.
19. Filho AM, Primavera GM, Rosa IP et al. Hiperdidrose plantar, ceratólise plantar sulcada e pontuada. *An Bras Dermatol* 1978;53:147-50.
20. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G. *Microbiología Médica*. 4ª ed. USA: Mosby Inc, 2002;246-51.
21. Seghal VN, Ramesh V. Crateriform depression—an unusual clinical expression of pitted keratolysis. *Dermatologica* 1983;166:209-11.
22. English J. Pitted keratolysis. www.emedicine.com/derm/topic332.htm