

Arrugamiento acuagénico palmar en un niño con fibrosis quística

Aquagenic wrinkling of the palms in a young boy with cystic fibrosis

M^ºL Alonso Pacheco, M^ºA Martín Díaz, C. Rubio Flores, V. de Diego Polo, R. de Lucas Laguna, M. Casado Jiménez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Correspondencia:

M^ºL Alonso Pacheco
Servicio de Dermatología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid (España)
Tel.: (+34) 91 7277000
Fax: (+34) 91 7277050
e-mail: mlalonsop@yahoo.es <mailto:mlalonsop@yahoo.es>

Resumen

El arrugamiento acuagénico es una afección cutánea descrita en la última década. Se considera poco frecuente, característico de mujeres jóvenes e idiopático; aunque en al menos tres enfermos se ha relacionado con la toma de antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Recientemente se ha recuperado su vinculación, realizada hace más de 30 años, con la fibrosis quística, y se ha referido en tres pacientes con dicha enfermedad. Describimos un nuevo caso en un niño de 5 años con fibrosis quística, documentada con estudio genético. Discutimos su eventual consideración como marcador cutáneo de la fibrosis quística.

(M^ºL Alonso Pacheco, M^ºA Martín Díaz, C. Rubio Flores, V. de Diego Polo, R. de Lucas Laguna, M. Casado Jiménez. Arrugamiento acuagénico palmar en un niño con fibrosis quística. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(3):139-143)

Palabras clave: arrugamiento acuagénico, fibrosis quística, queratodermia.

Summary

Aquagenic wrinkling is a cutaneous condition described in the last decade. It is considered to be uncommon, typical in young females and idiopathic; although it has been related with selective inhibitor of cyclooxygenase-2 anti-inflammatory medication intake in at least three patients. Recently its relationship with cystic fibrosis, recognised more than 30 years earlier, has been recovered and three patients have been reported in with that disease. A new genetically documented cystic fibrosis case in a 5 year old boy is described. The eventual consideration of this condition as a cystic fibrosis cutaneous marker is discussed.

Key words: aquagenic wrinkling, cystic fibrosis, keratoderma.

El arrugamiento acuagénico palmar (AAP)[1-4], también referido como queratodermia acuagénica[5-10], acroqueratodermia siríngica acuagénica[11-15] y acroqueratodermia pápulo-translúcida[16-18], entre otras denominaciones[19-21], es una afección cutánea considerada poco frecuente y característica de mujeres jóvenes y adolescentes. Descrito inicialmente por English y McCollough en 1996[16], el cuadro cutáneo se desencadena o exacerba por una exposición breve de las manos al contacto con un medio acuoso, y remite parcial o completamente con el secado. Cursa con la aparición precoz de placas edematosas blanquecinas, ater-

ciopeladas, en empedrado, similares a las que suceden en sujetos normales en palmas o plantas tras una inmersión prolongada en el agua.

Se considera un proceso idiopático, aunque en al menos tres enfermos se ha relacionado con la toma de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)[1, 9, 19]. Sólo recientemente se ha recuperado su vinculación realizada hace más de 30 años con la fibrosis quística (FQ)[22-26], y se han comunicado los tres primeros casos en pacientes con dicha enfermedad, dos de ellos documentados con estudio genético[3, 17].

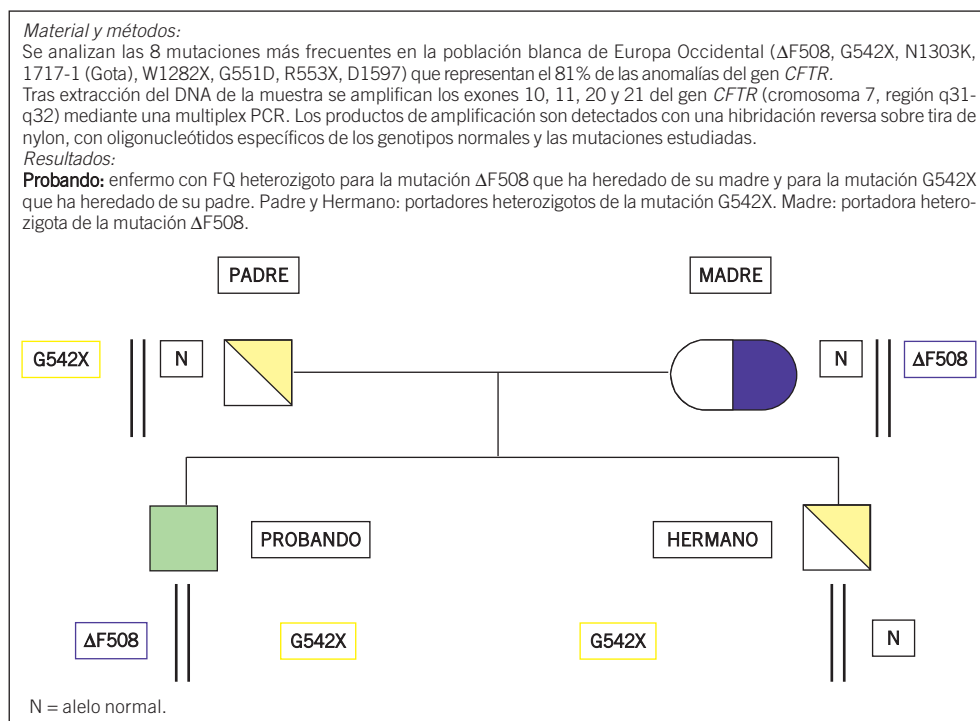


Figura 1. Estudio genético molecular familiar de FQ en gen *CFTR*.

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a uno de cada 2000 caucásicos. Se produce por una mutación en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Dicho gen codifica una proteína cuya función es regular la expresión de canales de cloruro en la membrana de las células epiteliales exocrinas. Aunque se han identificado más de 1.000 mutaciones y polimorfismos en dicho gen, en cada familia con la enfermedad suele detectarse una alteración genética individual. Así, la mutación más frecuente es la $\Delta F508$ que ocurre en el 70% de los pacientes caucásicos. La frecuencia de otras mutaciones como la G542X se estima que sucede en el 1-3% de estos enfermos. Se ha visto que la gran variabilidad en la expresión fenotípica de la enfermedad, sobre todo en lo relativo a que la afectación sea mono o multiorgánica o en la intensidad de la enfermedad pancreática, puede estar determinada, al menos en parte, por el tipo de mutación genética que presente el paciente. Del conocimiento de la correlación entre la mutación genotípica y las manifestaciones fenotípicas pueden derivarse implicaciones pronósticas y de consejo genético a estos pacientes[27].

Describimos un nuevo caso de AAP en un niño con FQ, con estudio genético familiar de esta enfermedad. Realizamos también una revisión de la literatura basada en el índice *Medline* y en las referencias de los artículos encontrados.

Caso clínico

Niño de 5 años que nos consultó en Mayo de 2005, por haber notado desde hacía 1 año un aspecto arrugado y macerado del tegumento de las palmas de ambas manos. El proceso era intermitente por temporadas, y cuando estaba presente empeoraba con la sudoración y también a los pocos minutos de la inmersión de las manos en agua. Padecía hiperhidrosis palmar durante el verano desde el periodo de lactancia.



Figura 2. Placas blanquecinas, aterciopeladas, en empedrado, localizadas en cara volar de dedos y palmas de ambas manos (situación basal sin provocación de empeoramiento con inmersión en agua).



Figura 3. Pequeñas pápulas confluentes en placas blanquecinas, en presencia de hiperhidrosis (marcado el lugar donde se realizó la biopsia).

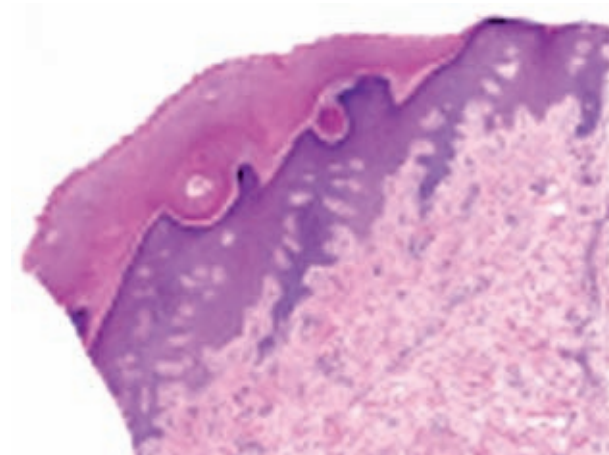


Figura 4. Pápula palmar con hiperqueratosis ortoqueratósica compacta (10 x, H&E).

A los 3 meses de vida, tras estudio por esteatorrea, hipocolesterolemia y sabor salado del sudor, fue diagnosticado de FQ con genotipo heterocigótico compuesto para las mutaciones $\Delta F508/G542X$ en *CFTR*. Era hijo de padres sanos no consanguíneos (madre 39 años, padre 40) y tenía un hermano sano de 9 años (estudio genético familiar en Figura 1). Seguía tratamiento oral con pancreatina, ranitidina, ácido ursodeoxicólico, complejo polivitamínico, vitamina E, vitamina K, colistina inhalada precedida de salbutamol y fisioterapia.

La exploración puso de manifiesto el aspecto mojado de la superficie cutánea en relación con la hiperhidrosis y la presencia de placas edematosas blanquecinas, aterciopeladas, resultantes de la confluencia en empedrado de pequeñas pápulas de superficie aplanada, en cara volar de dedos y palmas de ambas manos (Figuras 2 y 3).

En las pruebas complementarias destacaron: test de cloruro en sudor 112 mEq/L de ClNa (normal < 80); insuficiencia pancreática exocrina, con grasas fecales 15,9 g/24 h (0-3), nitrógeno fecal 4,1 g/24 h (0-1,5) y quimiotripsina fecal 2 U/g (> 20); función pulmonar normal con colonizaciones frecuentes por *Pseudomonas aeruginosa* durante el último año; percentil de crecimiento y desarrollo psicomotor normal.

El estudio histopatológico, que se realizó sin provocación de un empeoramiento del cuadro cutáneo con inmersión de las manos en agua, objetivó únicamente una hiperqueratosis ortoqueratósica compacta (Figura 4).

No mejoró tras tratamiento inicial tópico con cloruro de aluminio hexahidratado, pero remitió espontáneamente en el curso del verano. Se mantiene sin recidivar hasta la actualidad.

Discusión

Hemos encontrado un total de 31 casos descritos asimilables al concepto de AAP en la revisión bibliográfica realizada[1-21], 8 de ellos procedentes de la literatura española[7, 9, 10, 15, 20]. No se han incluido en este cómputo los 14 niños con FQ mencionados en las publicaciones iniciales de 1974-75, por carecer de suficiente información clínico-patológica (tabla 2)[23-25].

Aunque existe un predominio de mujeres, 8 de los pacientes referidos son varones[3, 4, 7, 10, 14, 18, 21]. La edad media de inicio del proceso fue de 20 años, con un rango variable entre 6 y 44 años.

Excepto un enfermo con afectación exclusiva en dorso de manos[10], el proceso se localizó en palmas y con frecuencia también en cara volar de dedos de las manos. Sólo en 3 casos se afectaron simultáneamente las plantas de los pies[5, 8, 13].

El cuadro clínico venía definido por la presencia de pequeñas pápulas blanquecinas o translúcidas, confluentes formando placas aterciopeladas, con un aspecto arrugado o hinchado de la superficie afectada. Se objetivaron además *ostium* o puntos dilatados, correspondientes a la desembocadura de los acrosiringios, sobre algunas de las pápulas en al menos 13 enfermos[3-6, 9-13, 16, 18]. En uno de los pacientes se pusieron de manifiesto con ayuda de exploración dermatoscópica[4].

El tiempo de latencia entre la exposición al medio acuoso y la aparición de lesiones variaba entre el inicio inmediato y los 15 minutos, con una media de 3 minutos. En al menos 11 casos, las lesiones clínicas ya se insinuaban o estaban presentes, como en nuestro enfermo, antes de la provocación acuosa[3, 6, 7, 9, 11, 15, 16, 18, 21].

Tabla 1. Arrugamiento acuagénico de palmas en pacientes con FQ. Recopilación de casos descritos.

Año/ Referencia	Edad/ Sexo	Localiz.	Aspecto clínico	Latencia contacto H ₂ O en minutos	Hiperhidrosis	Respuesta a cloruro de aluminio	Evolución	Histología
1974 Norman ²³	6 niños/NR	palmas	arrugamiento	2-5	NR	NR	NR	NR
1974 Elliott ²⁴	6 niños/NR	palmas	arrugamiento	1,5-2,5	NR	NR	NR	NR
1975 Johns ²⁵	varios niños 3 meses a 16 años/NR	palmas	arrugamiento	NR	NR	NR	NR	NR
2000 Lowes ¹⁷	15 años/?	palmas	pápulas translúcidas confluentes	inmediata	+	no	intermitente	HQOQ acrosirigios dilatados
2005 Katz ³	14 años/?	palmas	pápulas diminutas confluentes	2	+	no	mejoría en tiempo seco	NR
	13 años/?	palmas	engrosamiento blanquecino y depresiones puntiformes	1-3	+	mejoría	intermitente	NR
2006 Alonso	4 años/?	palmas	pápulas blanquecinas confluentes	2-3	+	no	remisión espontánea	HQOQ
Localiz. = localización; NR = no referido; HQOQ = hiperqueratosis ortoqueratósica.								

Existía hiperhidrosis en 12 de los 21 pacientes, en los que se describe este aspecto[3-6, 8, 9, 12, 14, 16, 17].

Con frecuencia los enfermos referían síntomas de dolor, prurito, escozor o malestar. En sólo 7 casos el cuadro era asintomático[2, 3, 10, 17, 18, 21].

Se realizó estudio histológico en 19 de los 31 pacientes, objetivándose hiperqueratosis ortoqueratósica (HQOQ) y conductos excretores ecrinos dilatados en 12[4, 7, 9, 11, 13, 15-18], HQOQ y aumento de la capa granulosa en otro[21], acrosirigios dilatados exclusivamente en dos pacientes[15, 20], y piel acral normal en otros dos[6, 8]. Sólo en 3 casos se visualizaron alteraciones a nivel de los ovillos ecrinos, metaplasia serosa[7, 9] o hiperplasia de los mismos[14].

La terapia tópica con cloruro de aluminio resultó satisfactoria en 11 pacientes[4-7, 10, 15] e ineficaz en otros 5 [3, 7, 8, 14, 17]. Evitaron la aparición del proceso, la exposición a solución hipertónica o a agua de mar, en 3 enfermos[3-5], y el tratamiento con toxina botulínica en otro[8]. En al menos 9 casos la evolución fue, como en nuestro paciente, a la remisión o mejoría espontáneas[5-7, 11, 12, 21], y en otros 8 cursó en brotes intermitentes[3, 12, 14, 16-18, 20].

Los procesos asociados referidos fueron agregación familiar en 4 pacientes[16, 21], administración de inhibidores selectivos de la COX-2 en 3 y FQ en otros 3, dos de ellos con estudio genético resultaron homocigóticos para la mutación $\Delta F508$ [3]. Fue normal el test de cloruro en sudor reali-

zado en un enfermo[2] y ausente la mutación $\Delta F508$, analizada en otro[8].

Si consideramos globalmente los 46 pacientes descritos con AAP, incluyendo ahora los 14 referidos en las publicaciones de los años 70[23-25] y nuestro enfermo (tabla 1), podemos concluir que este proceso se asocia a FQ en al menos 18 casos (39%). No hemos encontrado características distintivas en los enfermos con AAP asociados a FQ, a excepción de una media de edad menor (10 años) y la presencia de hiperhidrosis en todos los casos en los que se describe este síntoma.

Se desconoce la patogenia del AAP. Se han implicado un aumento del contenido en sodio del sudor, como sucede en la FQ[3], o en la reabsorción del mismo por los queratinocitos epidérmicos, postulada en relación con la ingesta de inhibidores selectivos de la COX-2[1, 9, 19], como las causas de un incremento de la capacidad para retener agua por las proteínas de los queratinocitos epidérmicos; bien por un mecanismo electrostático o por un fenómeno osmótico[12, 25, 26].

Conclusiones

Aportamos el tercer caso de AAP asociado a FQ documentada con estudio genético, con un genotipo (heterocigótico compuesto para las mutaciones $\Delta F508/G542X$ en *CFTR*) que no se ha referido previamente.

Al igual que otros autores[3] creemos que la documentación de este proceso en enfermos con FQ, así como la realización del test de cloruro en sudor y/o la investigación de posibles mutaciones en *CFTR* en sujetos con AAP puede ayudar a una mejor definición de esta asociación.

No sabemos si el AAP puede resultar en el futuro un marcador cutáneo de sospecha de FQ, como ya se apuntó en la descripción original del mismo[22, 25]; ni

tampoco a qué otras manifestaciones genotípicas, fenotípicas y pronósticas de dicha enfermedad pudiera asociarse.

Una eventual aplicación clínica del estudio de la asociación entre el AAP y la FQ sería el diagnóstico y el consejo genético a pacientes con AAP que se descubrieran portadores de alguna de las mutaciones en *CFTR* descritas en la FQ.

Bibliografía

1. Carder KR, Weston WL. Rofecoxib-Induced Instant Aquagenic wrinkling of the palms. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 353-5.
2. Davis LS, Johns MK. Idiopathic aquagenic wrinkling of the palms. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 180.
3. Katz KA, Yan AC, Turner ML. Aquagenic wrinkling of the palms in patients with cystic fibrosis homozygous for the $\Delta F508$ *CFTR* mutation. *Arch Dermatol* 2005; 141: 621-624.
4. Neri I, Bianchi F, Patrizi A. Transient Aquagenic Palmar Hiperwrinkling: The First Instante Reported in a Young Boy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 39-42.
5. Yan AC, Aasi SZ, Alms WJ, James WD, Heyman WR, Paller AS, Honig PJ. Aquagenic palmo-plantar keratoderma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 696-9.
6. Betloch I, Vergara G, Albares MP, Pascual JC, Silvestre JF, Botella R. Aquagenic keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 306-7.
7. Gallego MA, Aguilar A, Romero A, González O, Ramallal M, Martín LF. Queratodermia acuagénica. A propósito de 3 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95 (S1): 84.
8. Diba VC, Cormack GC, Burrows NP. Botulinum toxin is helpful in aquagenic palmo-plantar keratoderma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 394-5.
9. Vildósola S, Ugalde A. Queratodermia acuagénica inducida por celecoxib. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 537-9.
10. Pardo J, Sánchez JM, Latasa JM. Queratodermia acuagénica de características atípicas. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 540-2.
11. MacCormack MA, Wiss K, Malhotra R. Aquagenic syringeal acrokeratoderma: Report of two teenage cases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 124-6.
12. Itin PH, Lautenschlager S. Aquagenic Syringeal Acrokeratoderma (Transient Reactive Papulotranslucent Acrokeratoderma). *Dermatology* 2002; 204: 8-11.
13. Schmults Ch, Sidhu G, Urbaneck RW. Aquagenic syringeal acrokeratoderma. *Dermatol Online J* 2003; 9: 27-9.
14. Baldwin BT, Prakash A, Fenske NA, Messina JL. Aquagenic syringeal acrokeratoderma: Report of a case with histologic findings. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 899-902.
15. Conde-Salazar L, Angulo J, González-Guerra E, Requena L, Casado I, Blancas R. Acroqueratodermia siringea acuagénica. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 275-7.
16. English JC, McCollough ML. Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 686-7.
17. Lowes MA, Khaira GS, Holt D. Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma associated with cystic fibrosis. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 172-4.
18. Yalcin B, Artuz F, Toy GG, Lenk N, Alli N. Acquired aquagenic papulotranslucent acrokeratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 654-6.
19. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Aedeme aquagénique avec peau fripée de la paume des mains et rofécoxib: premier cas. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 813.
20. Valcayo AM, Vives R, Ros C, Larrea M, Iglesias ME, Yanguas I, Caballero C. Acroqueratodermia palmo-plantar acuagénica. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 41.
21. Saray Y, Seçkin D. Familial aquagenic acrokeratoderma: case reports and review of the literature. *Int J Dermatol* 2005; 44: 906-9.
22. Elliot RB. Wrinkling of skin in cystic fibrosis. *Lancet* 1974; 2: 108.
23. Norman AP, Mall ML, Johns MK. Skin wrinkling in cystic fibrosis. *Lancet* 1974; 2: 358-9.
24. Elliott RB. Skin wrinkling in cystic fibrosis. *Lancet* 1974; 2: 1383.
25. Johns MK. Skin wrinkling in cystic fibrosis. *Med Biol Illustr* 1975; 25: 205-10.
26. Moynahan EJ. Skin wrinkling in cystic fibrosis. *Lancet* 1974; 2: 907.
27. Kulczycki LL, Kostuch M, Bellanti JA. A Clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: Relationship of *CFTR* mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Hum Genet* 2003; 116A: 262-7.