

Las keratosis *palmaris et plantaris* y Gilbert White

Keratosis palmaris et plantaris and Gilbert White

M^aC Madeo¹, JA Barcat²

¹Laboratorio de Micología Médica. Hospital Enrique Tornú. ²Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Juan Antonio Barcat
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari
Combatientes de Malvinas 3150
1427 Buenos Aires - Argentina
Teléfono: 54 11 47681166
Fax: 54 11 45236619
e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

Los médicos nos pasamos la vida diagnosticando, cuando nos piden y cuando no nos piden, hasta la imprudencia. Es un hábito. Cuando leemos un relato y se menciona una enferme-



Figura 1. Retrato de Gilbert White, grabado a media tinta, autor desconocido. Actualmente no considerado auténtico. Wikimedia Commons.

dad que afecta a un personaje rápido ponemos a prueba nuestras habilidades diagnósticas. Como muestra de hasta donde puede llevarnos ese hábito ponemos un libro basado en entretenidas y eruditas conferencias clínico-patológicas fundadas en la historia clínica de personajes célebres: Akenatón, Herodes, Florence Nightingale, para mencionar algunos[1].

Esta nota tiene menos erudición y pretensiones, y un personaje anónimo. Intentará acercarse al diagnóstico de la enfermedad de un campesino inglés en el siglo XIX, tal como la describe el coadjutor y luego párroco de Selborne, extraordinario observador y escritor, Gilbert White (1720-1793) (Figura 1), en su libro *The Natural History and Antiquities of Selborne* (1789)[2] (Figura 2). El libro sigue en prensa, y se dice que, después de la Biblia, es uno de los diez *best-sellers* de todos los tiempos[3].

El libro está compuesto por cartas dirigidas a Thomas Pennant, naturalista y anticuario, y a Daines Barrington, abogado, anticuario y naturalista, ambos miembros de la *Royal Society* de Londres. Transcribimos la carta 17, dirigida a Barrington (Figura 3).

Letter 37

Selborne, Jan.8, 1778

DEAR SIR,

There was in the village several years ago a miserable pauper, who, from his birth, was afflicted with a leprosy, as

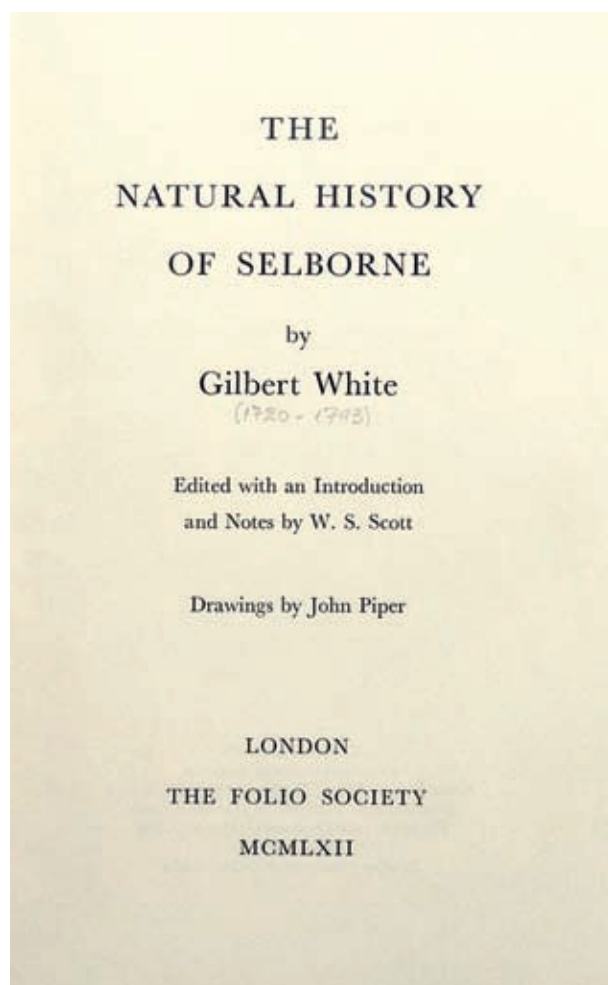


Figura 2. Portada de *The Natural History of Melbourne*

far as we are aware of a singular kind, since it affected only the palms of his hands and the soles of his feet. This scaly eruption usually broke out twice in the year, at the spring and fall; and, by peeling away, left the skin so thin and tender that neither his hands or feet were able of perform their functions; so the poor object was half his time on crutches, incapable of employ, and languishing in a tiresome state of indolence and inactivity. His habit was lean, lank, and cadaverous. In this sad plight he dragged on a miserable existence, a burden to himself and his parish, which was obliged to support him till he was relieved by death at more than thirty years of age.

The good women, who love to account for every defect in children by the doctrine of longing, said that his mother felt a violent propensity for oysters, which she was unable to gratify; and that the black rough scurf on his hands and feet were the shells of that fish. We knew his parents, neither of which were lepers; his father in particular lived to be far advanced in years.

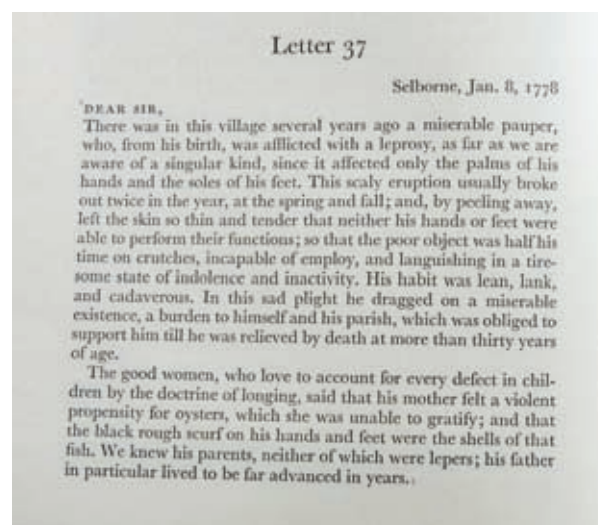


Figura3. Fragmento. *Letter 37 (to Daines Barrington), p. 156. The Natural History of Melbourn.*

(Estimado Señor,

Hubo en la aldea, hace varios años, un pobre desdichado, quien, desde el nacimiento, fue afectado con una lepra, de clase singular hasta lo que sé, dado que afectaba sólo a la palma de sus manos y las plantas de sus pies. Esta erupción escamosa, por lo usual brotaba dos veces al año, en la primavera y el otoño, y, al desprenderse, dejaba la piel tan fina y dolorosa que ni sus manos o pies eran capaces de cumplir sus funciones, así este pobre “objeto” estaba la mitad de su tiempo en muletas, incapaz de empleo, y languideciendo en un cansado estado de indolencia e inactividad. Su hábito era flaco y alto, cadavérico. En esta triste situación arrastraba una miserable existencia, una carga para sí mismo y la parroquia, la que tuvo que mantenerlo hasta que fue aliviado por la muerte a más de los treinta años de edad.

Las “buenas mujeres”, a las que les encanta explicar cada defecto de los niños por la teoría del deseo, decían que su madre sintió una violenta propensión por las ostras, que era incapaz de satisfacer, y que las negras y gruesas costras de sus manos y pies eran las valvas de ese pez. Nosotros conocimos a sus padres, ninguno de los cuales era leproso, su padre en particular vivió hasta una avanzada edad.)

Aquí termina la descripción de la enfermedad del “pobre desdichado”. White continúa la carta refiriéndose a la lepra, entonces menos extendida que antes, y considera que contribuyeron a reducirla el menor consumo de carne y pescado salado, el uso de ropa interior de lino y el mayor consumo de frutas, legumbres y vegetales frescos.

Contamos con estos pocos datos, fidedignos, si coincidimos con la opinión de tantos y perennes lectores críticos

que consideran a White un observador preciso, y un escritor directo, minucioso y objetivo. La descripción de White y las explicaciones de “las buenas mujeres” aportan lo suficiente para diagnosticar que “este pobre objeto” padecía de una queratodermia-palmo-plantar difusa, con compromiso uniforme limitado a las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las placas de queratosis eran negras y gruesas costras que semejabán las valvas de “ese pez”, las ostras, y las tenía desde su nacimiento. Esto descartaría las formas focales, lineares o numulares, localizadas en sitios de presión o de fricción, y las formas punteadas (pápulas, espículas o nódulos). Brotaban en la primavera y el otoño. ¿Eran permanentes o aparecían y se inflamaban y desprendían en la primavera y el otoño? La opinión de las “las buenas mujeres” nos lleva a creer, sin certidumbre, que eran permanentes y se inflamaban y desprendían en primavera y otoño.

Las queratodermias palmo-plantares son enfermedades heredadas o adquiridas. White conoce a los padres, “ninguno de los cuales era leproso”, esto descartaría las enfermedades hereditarias autosómicas dominantes, no podemos descartar las recesivas, ni dejar de lado la posibilidad de mutaciones esporádicas.

Repasemos, para diagnosticar la probable de la afección del anónimo personaje, una clasificación, arbitraria como todas, pero servicial, basada en una puesta al día reciente de Lee, y la ineludible consulta del sitio: *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* de la *Johns Hopkins University*, creado por Victor A. McKusick, su editor principal y dedicado a afecciones hereditarias y genes[4, 5].

En la siguiente descripción el número en negrita que sigue a una enfermedad o a un gen se refiere a la identificación y sitio correspondiente en la base de datos OMIM. Por ejemplo: Enfermedad de Vörner (144200) gen K 9 (607606) se encuentra en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=144200> y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=607606>.

Queratodermias palmo-plantares difusas sin síntomas asociados

1. *Queratodermia palmo-plantar epidermolítica o enfermedad de Vörner*. Autosómica dominante (144200). Hiperqueratosis, gruesa, bien demarcada de palmas y plantas. Con frecuencia presenta una banda roja en la periferia de la queratosis. Las lesiones no sobrepasan las muñecas. Puede tener lesiones ampollares, no se acompaña de hiperhidrosis.

Gen ubicado en *locus* 17q12-q21, 17q12-q21, mutación de gen K (*Keratin*) 9 (607606). La mutación de K 1 se asocia a una forma leve.

Como las lesiones histológicas son de hiperqueratosis epidermolítica, vacuolas en la capa de Malpighi y aumento de los gránulos de queratohialina, algunos la consideran una forma limitada de eritrodermia ictiosiforme ampollosa. Pero en la eritrodermia ictiosiforme ampollosa los genes con mutaciones son K 1 y K 10 (113800).

2. *Queratodermia palmo-plantar de Unna-Thost o queratodermia palmo plantar no-epidermolítica*. Autosómica dominante (600962). Aparece en la primera infancia. Lesiones hiperqueratósicas difusas, amarillentas, céreas, en palmas y plantas. En general no sobrepasan las muñecas (*non transgrediens*), pero pueden aparecer lesiones queratóticas en el dorso de las manos, pies, rodillas, codos, y lesiones similares a escleroderma en dorso distal de los dedos de las manos y engrosamiento de las uñas. Puede asociarse a hiperhidrosis. Es característica una línea roja inflamatoria en el borde de las lesiones. Las características de las formas epidermolítica (Vörner) y no epidermolítica (Unna-Thost) se parecen, ayudan a distinguirlas el aspecto “céreo” de la no epidermolítica diferente del aspecto “sucio” de la epidermolítica. La hiperhidrosis y las infecciones por dermatofitos llevan a las lesiones de la forma no epidermolítica a la maceración y al desprendimiento.

Gen ubicado en *loci* 17q12-q21, 12q13. Enfermedad causada por mutaciones en K 16 (148067), este fenotipo ha sido también asociado con una mutación en el gen K 1 (139350).

3. *Mal de Meleda*. Forma autosómica recesiva de queratodermia mutilante, acompañada a veces de eccema, eritema peri-oral, distrofia ungueal y sindactilia. Se descubrió y es frecuente en la isla de Meleda (*Melita* en latín, *Meleda* en italiano, *Mljet* en croata), en la actual Croacia, en la costa dalmata del Mar Adriático. La alta frecuencia en la isla se debe a que se trata de una comunidad cerrada con alto grado de consanguinidad. No es exclusiva de Meleda, también se ha encontrado en Turquía, Palestina, Argelia, Túnez, España (Cantabria) y Alemania.

El mal de Meleda (248300) puede causar por mutaciones en el gen SLURP1 (606119). Este gen codifica una familia de proteínas implicadas en la transducción de señales transmembrana, de activación y de adhesión celular.

4. *Queratodermia palmo-plantar de Greither o queratosis palmo-plantar progresiva*. Autosómica dominante. Manifestaciones clínicas semejantes a la de Thost-Unna, comienza a los 8-10 años, mejora con la edad, difusa, se extiende a los dorsos de manos y pies, con compromiso del tendón de Aquiles; se acompaña de hiperhidrosis. Las variaciones

fenotípicas familiares son comunes. Puede mutilar por formación de bandas fibrosas (seudo-ainhum).

Tiene mutaciones en el gen que codifica la K 1 (ver 1).

5. *Poroqueratosis*. Trastornos disqueratósicos con diferentes formas clínicas que pueden combinarse. La lesión básica es una placa anular bien delimitada con centro de piel atrófica, lampiña, anhidrótica y borde elevado con una hendidura en la cima llena de material queratótico: la lámina cornoide, típica de todas las formas de poroqueratosis. Autosómica dominante con variable penetrancia en las formas familiares, pero hay factores de riesgo identificados para los casos esporádicos: herencia, radiación natural o artificial (es más frecuentes en hombres con piel blanca), inmunosupresión. La forma diseminada actínica superficial es la más frecuente, las otras son raras. Todas pueden complicarse con carcinomas escamosos o basocelulares; se sostiene que por inestabilidad de los cromosomas, vigilancia inmunológica disminuida y sobre-expresión de p53. De las varias formas la *poroqueratosis plantaris et palmaris diseminata* es la que más se acerca como propuesta diagnóstica al caso que nos ocupa. Las lesiones son pequeñas, bastante uniformes, con el centro atrófico, más oscuro, borde elevado mínimo. Comienzan en palmas y plantas y después se generalizan incluyendo las mucosas. Las lesiones pican o dan punzadas, por lo usual, son asintomáticas. Comienzan en la adolescencia o temprana adultez, pero pueden hacerlo desde el nacimiento, afecta a los hombres dos veces más que a las mujeres. Linaje con patrón consistente con herencia dominante, autosómica o ligada a X (175850).

Queratodermias palmo-plantares difusas asociadas a otros síntomas

1. *Queratoderma palmo-plantar de Vohwinkel*. Autosómica dominante. Mutilante y progresiva; con sordera. Comienza en la infancia, el aspecto de las lesiones queratósicas semeja un panal de abejas en los surcos palmares y formas de estrellas de mar en codos y rodillas: En la forma mutilante puede progresar a dorso de manos y pies. La mutilación consiste en pérdida parcial de los dedos como consecuencia de la formación de anillos fibróticos (seudo ainhum). A veces se asocia a sordera neurosensorial y alopecia.

Gen ubicado en *locus* 13q11-q12. El síndrome clásico de Vohwinkel (124500) está causado por una mutación en el gen para la conexina-26 (121011).

Una variante, el queratoderma mutilante con ictiosis, sin sordera, lo causa una mutación del gen que codifica la loricaína (152445), un componente del complejo de diferenciación epidérmica (EDC). Gen ubicado en el 1q21.

2. *Queratoderma palmo-plantar con esclerodactilia o síndrome de Huriez, escleritosis*. Autosómico dominante. Comienza en la infancia. Nacen con piel atrófica en el dorso de manos y pies. Luego queratoderma leve más marcada en las palmas que en las plantas. Esclerodactilia e hipoplasia de las uñas. Asociado con carcinomas escamosos en las zonas de piel atrófica y cáncer intestinal. Faltan las células de Langerhans en las zonas afectadas.

Se ha encontrado una mutación en un gen ubicado en el cromosoma 4q23 (181600).

3. *Displasia ectodérmica hidrótica o síndrome de Clouston*. Autosómico dominante. Queratoderma palmo-plantar papilomatosa, en especial en puntos de presión de palmas y plantas. Puede tener piel engrosada e hiperpigmentada sobre las articulaciones. Nacen con uñas normales, después se hacen gruesas y distróficas. Falta de pelo de la cabeza, cejas, pestañas, axilas y genitales. Se asocian sordera sensorial, polidactilia, sindactilia, dedos en palillo de tambor, retraso mental, enanismo, fotofobia y estrabismo.

Gen ubicado en *locus* 13q12. La forma autosómica dominante (129500), causada por mutación del gen GJB6 (604418), que codifica la conexina-30.

4. *Síndrome de Olmsted o queratoderma palmo-plantar mutilante con placas queratóticas peri-orificiales*. La mayoría son casos esporádicos, se ha encontrado uno de transmisión autosómica dominante. Rara enfermedad caracterizada por una hiperqueratosis palmoplantar mutilante que comienza en la infancia con deformación de los dedos en las articulaciones. El desarrollo de bandas de constricción en los dedos resulta en amputaciones. Hay también placas de hiperqueratosis periorales y perianales extendiéndose estas últimas a las ingles y muslos. La enfermedad puede asociarse a sordera, alopecia, oncodistrofia, pérdida de los dientes, hiperhidrosis y leucoplasia.

Se relaciona este síndrome a la expresión anormal de K 5 y K 14.

5. *Síndrome de Papillon-Lefebvre*. Queratoderma palmo-plantar con periodontopatía e hiperhidrosis. Evidente desde la primera infancia, se complica con hiperqueratosis de los nudillos e infecciones cutáneas. Autosómico recesivo (245000). Las lesiones cutáneas son similares o idénticas a las del Mal de Meleda. Hay inflamación peri-odontal con pérdida precoz de los dientes de leche y definitivos.

Gen ubicado en 11q14-q21. Incluye mutaciones en el gen de la catepsina C (CTSC, or DPPI; 602365) proteasa lisosomal que activa enzimas vitales para las defensas del cuerpo.

7. *Queratodermia palmo-plantar difusa con pelo lanoso y cardiomiopatía arritmogénica o Síndrome de Naxos*. Autosómica recesiva (601214). Queratodermia difusa con borde eritematoso que no sobrepasa las muñecas. Aparece en el primer año de vida. Nacen con el pelo de la cabeza lanoso. Las enfermedades cardíacas, arritmias, insuficiencia o muerte brusca, se manifiestan en la pubertad tardía. Otras alteraciones cutáneas pueden acompañar a las principales: acanthosis nigricans, xerosis, hiperqueratosis sobre la apófisis zigomática e hiperhidrosis.

Mutación del gen de la placoglobina (JUP; 173325), ubicado en región cromosómica 17q21. La placoglobina es componente importante de la adhesión entre célula y célula, y entre células y la matriz extracelular de muchos tejidos, incluyendo la piel y las uniones entre miocitos. También interviene en la formación de desmosomas. La mutación causa el desprendimiento de los miocitos y su muerte; afecta también los desmosomas del tallo piloso, de allí el pelo lanoso. Se encontró en familias griegas de la isla de Naxos en 1986.

Nada mencionan White ni las “buenas mujeres” sobre manifestaciones tan ostentosas y que les hubieran llamado la atención como dedos amputados, pelo raro, nanismo, retardo mental, etc. que se asocian a este grupo de síndromes, y que hubieran transformado a este pobre sujeto no sólo en un desdichado sino en un monstruo.

Queratodermias palmo-plantares adquiridas

1. *Psoriasis*. Las placas de la psoriasis vulgar son netas, simétricas y bien definidas, pueden localizarse en palmas y plantas y aparecer desde el nacimiento. La psoriasis pustular de palmas y plantas puede no acompañarse de otras localizaciones⁷. La psoriasis suele inhabilitar cuando se ubica en las plantas de los pies por el dolor que causan *las lesiones y las frecuentes fisuras*.

2. *Eccema dishidrótico*. Dishidrosis, ponfólix (ponfóllice) Dermatitis eccematosas “dishidrótica”[6]. Erupción vesiculosa con intensa picazón, las lesiones son características de los bordes y palmas de las manos y bordes y plantas de los pies. El rascado produce irritación y engrosamiento de la piel que puede fisurarse y tardar en cicatrizar; las ampollas grandes duelen. Causa desconocida, pero la afección parece darse durante ciertas estaciones. El eccema dishidrótico puede desaparecer y reaparecer. Puede complicarse con infecciones; el dolor y la picazón limitan el uso de las manos.

3. *Pitiriasis rubra pilaris*. Formas familiar y adquirida. La familiar empieza en la niñez, autosómica dominante (173200),

tiende es menos grave y extendida y de progresión gradual; el defecto sugerido es una anomalía de las queratinas, es poco frecuente. La adquirida puede comenzar a cualquier edad y es aguda. La enfermedad comienza en cuero cabelludo y cara, se extiende hacia abajo, a menudo con enrojecimiento y engrosamiento y descamación de palmas y plantas. Las lesiones son placas de color salmón o anaranjados que pueden unirse y cubrir todo el cuerpo, e hiperqueratosis folicular, tapones de queratina en los folículos pilo-sebáceos (“pápulas en rallador de nuez moscada”). Las pápulas afectan el dorso de las falanges proximales, codos y muñecas. Las uñas tienen cambios distróficos. La pitiriasis rubra pilaris puede acompañarse de queratodermia palmo-plantar dolorosa e inhabilitante[8, 9].

Faltan argumentos para considerar causas conocidas, locales o sistémicas que pueden acompañarse de queratodermias palmares y plantares: infecciones como la tiña de las manos, la sífilis secundaria, el hipotiroidismo, o las farmacodermias. Es poco probable el arsenicismo, el enfermo era un fenómeno en el vecindario y la zona.

¿Diagnóstico?

Conjeturamos varios diagnósticos probables a los que podemos acercarnos con la información disponible, poca, pero confiable. ¿Cuáles son estos?

Del primer grupo, queratodermias palmo-plantares difusas sin (u ocasionales) síntomas asociados, la que más coincide con la descripción y evolución de las lesiones del nuestro caso es la de Unna-Thost, queratodermia palmo plantar no-epidermolítica. Pero es autosómica y dominante, y los padres eran sanos. Para admitirla tendríamos que invocar una mutación esporádica.

Descartamos las del segundo grupo, con ostensibles síntomas asociados, que, como señalamos antes, no hubieran pasado desapercibidos al ojo observador de White, o de “las buenas mujeres”.

De las queratodermias adquiridas deben considerarse la psoriasis, ya sea en placas o como pustulosis palmo-plantar, y el eccema dishidrótico, el último por su agravación estacional, aunque cuesta aceptar que la hiperqueratosis reaccional haya tenido tal magnitud como para compararla con las valvas de las ostras. La pitiriasis rubra pilaris sería una última posibilidad.

Finalizamos este ejercicio sólo con conjeturas informadas. No resolvemos el misterio, no esperábamos un diagnóstico de certeza, nos quedamos con varios de probabilidad y la satisfacción del juego ¿Podrían los lectores participar y acercarnos a la solución de la adivinanza?

Bibliografía

1. Mackowiak PA. Post-Mortem. Solving history's great medical mysteries. Philadelphia: American College of Physicians, 2007.
2. The natural history of Selborne (1789). Edited with an Introduction and Notes by W. S. Scott. Drawings by John Piper. London: The Folio Society, 1962. Letter 37; pp. 156-9.
3. Thomson KS. Gilbert White: The breath of life in written words. In: The common but less frequent loon and other essays. Illustrated by Linda Price Thomson. New Haven: Yale University Press, 1993. Part One: The uses of diversity, 8; pp. 47-53.
4. Lee R. Keratosis Palmaris et Plantaris. E-Medicine. Article Last Updated: Jan 25, 2007. At: <http://www.emedicine.com/derm/topic589.htm>; accessed 18 May 2008.
5. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. The Johns Hopkins University. At: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>; accessed 16 June 2008. (En el texto de esta nota cada enfermedad o gen se indica así: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=número>).
6. Soter NA, Fitzpatrick TB. Section 11. Cutaneous changes in disorders of altered reactivity: Eczematous dermatitis. Chapter 58. Introduction and classification. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. 2nd. Edition. New York: McGraw-Hill, 1971; pp. 507-12.
7. Farber EM, Van Scott EJ. Psoriasis. Chapter 26; pp. 233-47. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. 2nd. Edition. New York: McGraw-Hill, 1971.
8. Baden HP. Pytiriasis rubra pilaris. Chapter 29; pp. 264-5. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. 2nd. Edition. New York: McGraw-Hill, 1971.
9. Rinker MH. Pityriasis Rubra Pilaris. E-Medicine. Article Last Updated: Dec 15, 2006. At: <http://www.emedicine.com/derm/topic337.htm>; accessed 26 June 2008.