

Un nuevo caso familiar del síndrome de Jackson-Sertoli. Revisión de los aspectos clínicos y genéticos

A new familial case of Jackson-Sertoli syndrome. A review of the clinical and genetics aspects

F. Cammarata-Scalisi¹, R. Sánchez Flores², N. Labrador Chacón³, F. Stock⁴, P. Petrosino⁵, M. Milano⁵, A. Arenas de Sotolongo⁵, J. Estéves Guillen⁶

¹Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. ²Dermatólogo. Policlínica Santa Fé. ³Servicio de Dermatología. Instituto Autónomo. Hospital Universitario de Los Andes. ⁴Servicio de Oncología Pediátrica. Instituto Autónomo. Hospital Universitario de Los Andes. ⁵Unidad de Anatomía Patológica. Universidad de Los Andes. ⁶Estudiante de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Correspondencia:

Francisco Cammarata-Scalisi
Unidad de Genética Médica
Departamento de Puericultura y Pediatría
Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes
Instituto Autónomo. Hospital Universitario de Los Andes
Av. 16 Septiembre. Sector Campo de Oro
Nivel Mezzanina. Mérida 5101 Venezuela
e-mail: francocammarata19@gmail.com

Resumen

La paquioniquia congénita es una alteración infrecuente de la queratina, cuyo principal signo clínico es la onicodistrofia. Puede ser clasificada en dos principales subtipos clínicos: paquioniquia congénita tipo 1 y 2. La tipo 2 esta asociada con la mutación en los genes de queratina: K6b y K17. El esteatocistoma múltiple es una alteración infrecuente de la queratina de la unión pilosebácea caracterizado por el desarrollo de múltiples quistes dérmicos que contienen sebo. La mutación en K17 también se ha demostrado en pacientes con esta entidad. Reportamos una familia con variable y oligosintomática forma de paquioniquia congénita y esteatocistoma múltiple. La asociación de ambas entidades de acuerdo a la clasificación de Schonfeld corresponde un nuevo caso familiar del síndrome de Jackson-Sertoli.

(F. Cammarata-Scalisi, R. Sánchez Flores, N. Labrador Chacón, F. Stock, P. Petrosino, M. Milano, A. Arenas de Sotolongo, J. Estéves Guillen. Un nuevo caso familiar del Síndrome de Jackson-Sertoli. Revisión de los aspectos clínicos y genéticos. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(3):89-93)

Palabras clave: Paquioniquia congénita, esteatocistoma múltiple, síndrome de Jackson-Sertoli, queratina 17.

Summary

Pachyonychia congenita (PC) is a rare keratin disorder which the main clinical sign is onychodystrophy. PC can be classified into two main clinical subtypes: pachyonychia congenita type 1 and 2. The type 2 is associated with mutations in keratin gene: K6b y K17. Steatocystoma multiplex is an uncommon keratin disorder of the pilosebaceous unit characterized by the development of numerous sebum-containing dermal cysts. Mutations in K17 have been too demonstrated in patients with this entity. We report a family with variable and oligosymptomatic form of pachyonychia congenita and steatocystoma multiplex. The association of both entities according to the Schonfeld classification correspond a new familial case of Jackson-Sertoli syndrome.

Key words: *Pachyonychia congenita, steatocystoma multiple, Jackson-Sertoli syndrome, keratin 17.*

La paquioniquia congénita (PC) es una alteración infrecuente, cuyo principal signo clínico es la onicodistrofia en uñas de manos y pies. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante[1], aunque también se han descrito casos con transmisión autosómico recesivo[1, 2]. Además, afecta con frecuencia la piel en región palmoplantar, mucosa oral, dientes, lengua, laringe y pelo[3]. El esteatocistoma múltiple (EM) es

una alteración de la unión pilosebácea caracterizado por múltiples quistes dérmicos que contienen sebo[4]. Las lesiones son asintomáticas, de color de la piel o amarillento, localizadas más frecuentemente en tronco, brazos y escroto. Los quistes afectan por igual a hombres y mujeres y aparecen durante la adolescencia y adultos jóvenes[5]. Esta alteración infrecuente presenta un patrón de transmisión autosómico dominante,



Figura 1. Onicodistrofia en las uñas de los pies.

pero en algunas ocasiones se presenta de forma esporádica[6]. Schonfeld en 1980, clasifica a la PC en tres grupos:

- Tipo A o síndrome de Jadassohn-Lewandowsky: pueden presentar distrofia ungueal simétrica, hiperqueratosis palmoplantar, queratosis folicular, formación de ampollas, leucoqueratosis oral, ronquera, alteraciones del pelo e hiperhidrosis.
- Tipo B o síndrome de Jackson-Sertoli: pueden presentar los hallazgos del tipo A asociados a EM y erupción dental neonatal.
- Tipo C o síndrome de Schaffer-Brunauer: incluye los hallazgos del tipo A con disqueratosis corneal[7, 8].

Basándonos en esta clasificación presentamos un nuevo caso familiar del síndrome de Jackson-Sertoli.

Caso clínico

Mujer de 32 años, hipertensa controlada, que presenta alteración congénita en uñas de los pies de color amarillento, engrosadas, endurecidas con disqueratosis subungueal (Figura 1). En la pubertad presentó de forma progresiva múltiples lesiones en cara (Figura 2), cuello, y tronco incluyendo el área genital; de apariencia quística, redondeadas, bordes delimitados, consistencia sólida, color piel o amarillento y tamaño variable de 0,4 a 1,6 cm. Las lesiones cutáneas en ocasiones se inflaman y se tornan dolorosas, cada vez más numerosas produciendo alteraciones estéticas.

El estudio histopatológico muestra formación quística revestida por epitelio de células epiteliales estratificadas, sin puentes intercelulares netos y capas celulares periféricas dispuestas en empalizada. Estas células no presentan capa granular y las próximas a la luz se evidencian tumefactas con citoplasma más pálido. La queratinización observada es abrupta y compacta, en el espesor de la



Figura 2. Esteatocistoma en cara. El de mayor tamaño se sitúa en porción superior de comisura labial derecha.

pared se identifica pequeño acino sebáceo; hallazgos correspondientes a esteatocistoma (Figura 3). Posterior a la realización de exámenes complementarios se inicia tratamiento con isotretinoína con seguimiento médico, presentando mejoría de las lesiones y posteriormente se realizaron excisiones quirúrgicas de algunas lesiones concretas para mejorar la estética de la paciente.

Dicha paciente es la tercera de una familia de tres hermanos, natural de Mérida, Venezuela, así como, sus padres y abuelos. El padre es hipertenso controlado y la madre presenta fenotipo similar a la paciente, aunque las lesiones en piel se localiza predominantemente en la cara, lo que indica el carácter familiar de estas patologías por su línea materna. Dos tías maternas presentaban clínica similar con hijos igualmente afectados, así como un tío materno. El tío materno presentaba sólo lesiones en piel, así como, sus tres hijos; y otro con afectación sólo de uñas de los pies y ambos pulgares. El abuelo materno presentó lesiones similares en uñas de los pies con hiperqueratosis en región palmoplantar y la abuela materna sólo lesiones en piel. La paciente además tiene dos hijas con fenotipo similar (Figura 4).

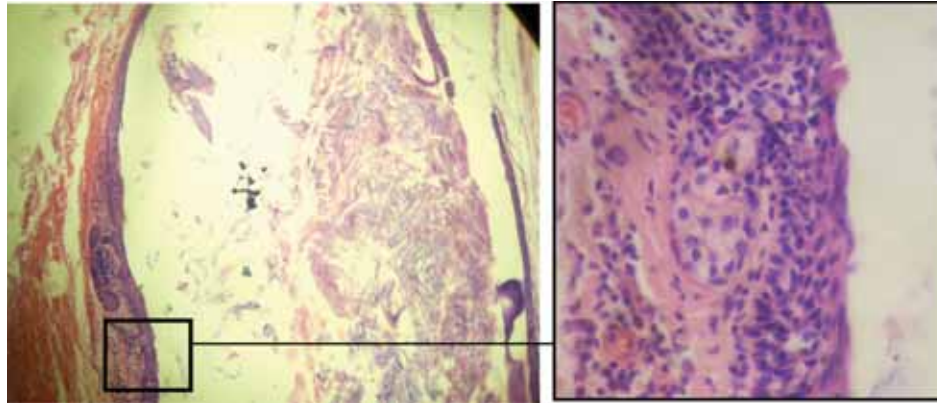


Figura 3. Formación quística revestida por epitelio de células estratificadas, en el espesor de la pared se identifica pequeño acino sebáceo (H-E x 40 a la izquierda, x 100 a la derecha).

Comentario

Las queratinas forman un filamento intermedio del citoesqueleto de las células epiteliales. En humanos, existen diferentes formas de células epiteliales, cada una con un patrón específico de expresión de queratina, de acuerdo al tejido y estado de diferenciación. Pares específicos de queratinas tipo I y II, forman heterodímeros con polimerización adicional, paso que produce un filamento intermedio de 10 nm. El alto orden de ensamblaje de los dímeros de queratina no es del todo conocido, sin embargo, las mutaciones patogénicas en el gen de la queratina ocurren más frecuentemente en los puntos de unión de la hélix, que son secuencias cortas localizadas en el comienzo o final del dominio del bastón central de la espiral, que determinan la importancia estructural de estas secuencias[9]. Estas alteraciones en la queratina producen redes aberrantes del citoesqueleto, que presenta clínicamente una variedad de fenotipos de fragilidad epitelial. Mutaciones de al menos 20 genes de queratinas han sido asociadas a patologías en humanos. Comprender las bases genéticas de estas alteraciones permite brindar un adecuado consejo genético a los pacientes y puede orientar en el desarrollo de terapias[10].

La PC es una genodermatosis infrecuente, cursa con hipertrofia de la uña en el lecho ungueal e hiperqueratosis en hiponiquio. Como ya se hizo referencia, presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta[11], aunque Haber y Rose, describieron dos casos de PC con transmisión autosómica recesiva[2, 11]. Estos pacientes tuvieron un diagnóstico tardío, por su forma clínica inusual: uñas con leuconiquia llamativa, similar a las uñas de Terry; además, presentaban el diagnóstico original de epidermólisis bullosa simple. Por estos hallazgos clínicos y patrón de herencia su diagnóstico fue tardío [2]. La PC es una alteración de la queratina subdividida en dos principales variantes PC tipo 1 (OMIM 167200), síndrome de Jadassohn-Lewandowsky y PC tipo 2 (OMIM 167210), síndrome Jackson-Lawer[11].

La presencia de uñas engrosadas, en forma de cuña, es el principal diagnóstico clínico de la PC tipo 1, otras características importantes son: patrón focal de hiperqueratosis palmo-plantar, lesiones ampollares localizadas en pie, hiperqueratosis folicular y leucoqueratosis oral[11]. Por su parte, uñas hipertróficas y distróficas con múltiples quistes pilosebáceos o EM[9], que aparecen en la pubertad es el mejor

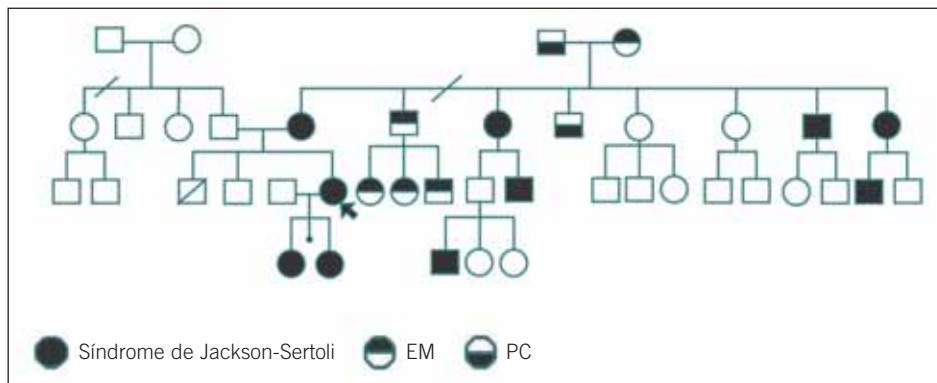


Figura 4. Genealogía.

indicador de la PC tipo 2[12, 13], por lo que, resulta difícil su clasificación en períodos previos a ésta. Además, la presencia de dientes en período neonatal igualmente hace mención al diagnóstico, aunque la ausencia de este signo no lo excluye[13]. Las lesiones en uñas son menos severas y las lesiones orales no son significativas[11]. El análisis de genotipo-fenotipo concluye que las mutaciones en las queratinas K6a o K16 están asociadas con la PC tipo 1, mientras que las K6b y K17 se encuentran asociadas al fenotipo PC tipo 2[3, 10, 12, 13]. Igualmente, las mutaciones en K17 han sido demostradas en familias con EM con leve o sin distrofia en uñas[9, 14]. La K17 es una queratina de diferenciación específica expresada en lecho ungueal, folículo piloso, glándula sebácea y otros apéndices epidérmicos[9]. Sin embargo, el empleo de los criterios clínicos para la PC tipo 1 y 2 pueden ayudar a limitar el innecesario análisis molecular en el diagnóstico y manejo de este grupo heterogéneo de genodermatosis[13].

Diversas publicaciones han hecho énfasis acerca la mutación del gen de la K17 y la asociación de PC y EM. Hohl[15] reportó una familia con síndrome de Jackson-Sertoli que presentaba la mutación R94H en el gen queratina 17, con EM más clínica variable y oligosintomática de PC. Este caso familiar se asemeja al presentado en este trabajo, ya que los pacientes sólo presentaban alteraciones ungueales en los dedos de los pies, excepto en un tío materno de la propósito que presentaba alteraciones en las uñas de ambos pulgares. Kanda et al.[16] reportaron la mutación sin sentido en el gen de K17, c.296T > c (p.Leu99Pro) en uno de los alelos de una familia asiática, cuyo probando fue una mujer de 36 años de edad, con hipertrofia de uñas de manos y pies, presencia de dientes al nacimiento, hiperqueratosis folicular en rodillas y codos que aparecieron en la pubertad y desaparecieron posteriormente. Además, presentó hiperqueratosis en planta de los pies. A nivel de axila se observaron diversos quistes subcutáneos compatibles con EM. Oh et al.[17] por su parte describieron otra mutación sin sentido en el gen K17, M88T en un paciente coreano que presentó aparición temprana de EM, deformidades dentales similares a Hutchinson y PC tipo 2. Por su parte, Feng et al.[18] reportaron una familia china con PC tipo 2 e inusuales quistes sebáceos de aparición precoz. Estos pacientes presentaron mutación 275A→G en heterocigosis, que produce la sustitución de asparagina por serina en el codón 92 (N92S) localizado en el dominio 1A de la K17. Las diferencias en la aparición de los signos clínicos en las personas de esta familia sugieren la existencia de factores modificantes. Similar mutación fue descrita por Covello et al.[9] en una de las tres familias reportada en su artículo pero los pacientes presentaban solamente PC tipo 2. Estos autores demuestran que

mutaciones en el gen de la K17 son la base común de la PC tipo 2 y EM y que los fenotipos alternos presentes son independientes de la mutación específica implicada. Al respecto, Smith et al.[14] concluyeron en sus diferentes grupos de pacientes con mutación en el gen de la K17 que la variación fenotípica es similar a los casos con otras alteraciones de las diversas queratinas.

Los EM aparecen en la mayoría de los casos en la adolescencia y se desarrollan debido a la influencia de los andrógenos aumentando su número y tamaño. La localización más frecuente es el tronco, principalmente preesternal, las extremidades proximales y las axilas, aunque pueden aparecer en otras áreas como el cuello, cuero cabelludo, abdomen, región glútea y con menos frecuencia en cara, área genital, manos en las palmas y las plantas de los pies[7]. Aunque la paciente de este informe presentaba lesiones en el tronco, se evidenciaron lesiones en áreas poco comunes como: cara, cuello y área genital; incluso en su madre los EM se localizaba predominantemente en la cara. Las diferencias clínicas entre pacientes que presentaban la misma mutación en el gen K17, como lo expuesto en la revisión de este trabajo y las variaciones clínicas familiares en este caso aquí expuesto, pueden hacer referencia de la penetrancia incompleta y expresividad variable, así con la intervención de factores modificantes, tanto en los EM, como en la PC. Un antecedente que se debe resaltar en el grupo familiar presentado en este informe, es que el abuelo materno de la propósito presentó lesiones compatibles con PC y la abuela materna EM, por lo que la presencia del síndrome de Jackson-Sertoli en la paciente descrita, así como en la mayoría de los familiares con fenotipo en su línea materna, pudo resultar de la combinación de ambas entidades.

El seguimiento clínico y fenotípico de esta paciente y su grupo familiar se lleva a cabo de forma individual. En la paciente, se inició bajo estricta vigilancia médica el uso de isotretinoína presentando mejoría de forma temporal. Además, se realizaron excisiones quirúrgicas de algunas lesiones concretas para mejorar su estética. Dependiendo de su evolución, el láser CO₂ puede ser considerado como opción terapéutica. La paciente refiere sentir mejoría en su apariencia personal e incluso estado de ánimo. Se comentó además, sobre el carácter hereditario de las entidades, impartándose el oportuno consejo genético. Con todo, presentamos un nuevo caso familiar de PC y EM en cuatro generaciones, que de forma asociada y según la clasificación de Schonfeld, corresponde al síndrome de Jackson-Sertoli. Este es el primer caso reportado en Venezuela y segundo en Latinoamérica[19]. Finalmente, se revisó todo lo relacionado con la queratina y las mutaciones en la K17, como posible causa tanto de la PC como de EM.

Bibliografía

- Giustini S, Amorosi B, Canci C, Camplone G, Bottoni U, Porciello R et al. Pachyonychia congenita with steatocystoma multiplex. A report of two cases and a discussion of the classification. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 158-60.
- Haber RM, Rose TH. Autosomal recessive pachyonychia congenita. *Arch Dermatol* 1986; 122: 919-23.
- Leachman SA, Kaspar RL, Fleckman P, Florell SR, Smith FJ, McLean WH et al. Clinical and pathological features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 3-17.
- Choudhary S, Koley S, Salodkar A. A modified surgical technique for steatocystoma multiplex. *J Cutan Aesthet Surg* 2010; 3: 25-8.
- Mumcuoğlu CT, Gürel MS, Kiremitçi U, Erdemir AV, Karakoca Y, Hutten O. Er: yag laser therapy for steatocystoma multiplex. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 300-1.
- Fekete GL, Fekete JE. Steatocystoma multiplex generalisata partially suppurativa-case report. *Acta Dermatovenereol Croat* 2010; 18: 114-9.
- Roche E, Mahiques L, Vilata JJ, Febrer I, Fortea JM. Paquioniquia congénita y esteatocistomas múltiples. Un nuevo caso familiar de síndrome de Jackson-Sertoli. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009; 37: 135-8.
- Schonfeld PHIR. The pachyonychia congenital syndrome. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 45-9.
- Covello SP, Smith FJ, Sillevs Smith JH, Paller AS, Munro CS, Jonkman MF, et al. Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol* 1998; 139: 475-80.
- Smith FJ, Liao H, Cassidy AJ, Stewart A, Hamill KJ, Wood P et al. The genetic basis of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 21-30.
- Das JK, Sengupta S, Gangopadhyay A. Pachyonychia congenita type 2. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 321-2.
- Liao H, Sayers JM, Wilson NJ, Irvine AD, Mellerio JE, Baselga E, et al. A spectrum of mutations in keratins K6a, K16 and K17 causing pachyonychia congenita. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 199-205.
- Terrinoni A, Smith FJ, Didona B, Canzona F, Paradisi M, Huber M et al. Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1391-6.
- Smith FJ, Corden LD, Rugg EL, Ratnavel R, Leigh IM, Moss C et al. Missense mutations in keratin 17 cause either pachyonychia congenita type 2 or a phenotype resembling steatocystoma multiplex. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 220-3.
- Hohl D. Steatocystoma multiplex and oligosymptomatic pachyonychia congenita of the Jackson-Sertoli type. *Dermatology* 1997; 195: 86-8.
- Kanda M, Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nagasaki A, Shimizu T et al. Morphological and genetic analysis of steatocystoma multiplex in an Asian family with pachyonychia congenita type 2 harbouring a KRT17 missense mutation. *Br J Dermatol* 2009; 160: 465-8.
- Oh SW, Kim MY, Lee JS, Kim SC. Keratin 17 mutation in pachyonychia congenita type 2 patient with early onset steatocystoma multiplex and Hutchinson-like tooth deformity. *J Dermatol* 2006; 33: 161-4.
- Feng YG, Xiao SX, Ren XR, Wang WQ, Liu A, Pan M. Keratin 17 mutation in pachyonychia congenita type 2 with early onset sebaceous cysts. *Br J Dermatol* 2003; 148: 452-5.
- Bocanegra OC, Smalik AV. Paquioniquia congénita tipo Jackson-Sertoli: presentación en una familia. *Rev Argent Dermatol* 1996; 77: 140-6.