

Caso clínico

Queratodermia palmoplantar variedad punteada en una familia mexicana

María Antonieta Domínguez-Gómez,* José Alberto Ramos-Garibay,** Ana Karla Díaz-Noriega***

RESUMEN

Las queratodermias palmoplantares (QPP) son un grupo de dermatosis que pueden ser hereditarias o adquiridas. Se caracterizan clínicamente por un grosor anormal de la piel en palmas y plantas ocasionado por la excesiva capa de queratina en dichas zonas. En este artículo se comunica el caso de una familia mexicana con siete individuos afectados, con una transmisión hereditaria del padecimiento, con un patrón autosómico dominante, con penetrancia incompleta.

Palabras clave: Queratodermia palmoplantar punteada, patrón hereditario autosómico dominante, grosor anormal de palmas y plantas.

ABSTRACT

Palmoplantar keratodermias (PPQ) are a type of dermatosis that can be inherited or acquired; they are clinically characterized by an abnormal thickness of the skin on the palms and soles caused by excessive keratin. In this article we present the case of a Mexican family with seven affected individuals due to the autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance of this disease.

Key words: *Keratodermia palmoplantaris punctata, autosomal dominant hereditary pattern, abnormal thickness of palms and plants.*

INTRODUCCIÓN

Las queratodermias palmoplantares (QPP), también llamadas «queratosis palmoplantares», constituyen una entidad diversa; pueden ser hereditarias o adquiridas. Se caracterizan clínicamente por el grosor anormal de la piel ocasionado por un exceso de queratina.¹ La mayoría de estas cursan sin problemas sistémicos; sin embargo, se han descrito algunas asociaciones, como por ejemplo, alteraciones en el pelo, uñas, dientes, corazón, retraso mental y sordera.

Las queratodermias difieren entre ellas por su patrón hereditario, severidad, superficie corporal afectada, morfología de las lesiones y otros defectos asociados.

Con base en el porcentaje de afectación y las características morfológicas, se clasifican en queratodermia palmoplantar difusa, focal, punctata,² transgrediente y la cicatrizante o mutilante.³

Queratodermia palmoplantar difusa: ocasionada por mutación en el cromosoma 12q 11-13. Afecta todo el espesor palmar; en ocasiones se puede observar epidermolísis. Dentro de las queratodermias palmoplantares difusas se encuentran: 1) la queratodermia difusa epidermolítica de Vörner o Unna-Thost, la cual es la más frecuente de las queratodermias, de herencia autosómico dominante, por alteraciones en los genes de *KRT1* y *KRT9*. Se presenta desde el nacimiento o durante la infancia temprana. Clínicamente se caracteriza por la presencia de hiperqueratosis amarilla compacta, con eritema periférico, que cubre toda la superficie palmoplantar. Suele cursar con fisuras dolorosas e hiperhidrosis; las ampollas son raras. A nivel histopatológico se observa hiperqueratosis epidermolítica. 2) Queratodermia palmoplantar no epidermolítica difusa de tipo Bothnian, descrita en 1994 en el norte de Suecia, por alteración en el gen de la aquaporina

* Jefa del Servicio de Fototerapia.

** Médico adscrito al Servicio de Dermatopatología.

*** Residente del segundo año de Dermatología.

5, con hiperqueratosis blanca, de aspecto esponjoso en las zonas expuestas al agua.⁴

Queratodermia palmoplantar focal: por mutación en el cromosoma 17q 12-21.⁵ Se observan áreas de hiperqueratosis localizada. Los signos no se limitan a la epidermis palmoplantar. El carácter generalizado de este patrón resalta por la presencia de pápulas perifoliculares e hiperqueratosis oral. Se hereda como una enfermedad autosómica dominante con expresión variable. A su vez, se subdivide en areata (o numular), caracterizada por lesiones ovales en la superficie plantar, y estriada, que a su vez se subdivide en los tipos I, II y III. En general, se manifiesta con lesiones hiperqueratósicas lineales. La extensión se ve afectada por las labores cotidianas.

Queratodermia palmoplantar transgrediente: las lesiones se extienden más allá de la piel palmoplantar. Se le conoce también como «queratodermia difusa no epidermolítica transgrediente o de Nagashima». Fue descrita desde 1977, sobre todo en pacientes asiáticos. Hasta el momento se han publicado alrededor de 30 casos, con herencia autosómica dominante. En el año 2013 se le relacionó con el gen *SERPINB7*. Clínicamente, inicia en la infancia con eritema y queratodermia leve en palmas y plantas, con involucro del dorso de las manos, muñecas, codos, rodillas, así como hiperhidrosis e infecciones micóticas. Otra es la queratodermia palmoplantar difusa transgrediente no epidermolítica, o mal de Meleda, descrita en un principio en individuos nativos de la isla Croata de Meleda (Mljet). Es de herencia autosómica recesiva, con mutaciones en el gen *SLURP1*. Inicia en la infancia. Clínicamente, el desarrollo de la hiperqueratosis está precedido por eritema intenso y persistente. Más adelante, se forman parches hiperqueratósicos serosos que cubren la totalidad de las palmas y plantas, extendiéndose a las caras dorsales de las manos y los pies, así como las rodillas y los codos. Cursan también con nudillos con almohadillas, maceración hiperhidrótica, mal olor, sobreinfecciones por hongos, esclerodactilia, constricciones digitales y cambios en las uñas. La histopatología revela una capa córnea espesa, un estrato lúcido más pronunciado, marcada acantosis, pseudoespongiosis e infiltrado linfohistiocitario perivascular.

Queratodermia palmoplantar cicatrizal o mutilante: se manifiesta con bandas alrededor de los dedos que causan constricción; en algunas ocasiones puede llevar a la amputación de las falanges. Se le conoce también como síndrome de Vohwinkel o queratodermia loricrina. Es ocasionada por muta-

ciones en el gen que codifica a la loricrina (LOR); sin embargo, el síndrome clásico Vohwinkel es causado por mutaciones en el gen de la conexina 26. Se le asocia con sordera. En la literatura mundial se han reportado menos de 20 familias. De curso grave, las características clínicas comunes incluyen queratodermia palmoplantar con un patrón en panal, ictiosis generalizada, nudillos con almohadillas, pseudoainhum (bandas que constriñen dedos y llevan a la amputación) y bebés colodión. La histopatología muestra hallazgos patognomónicos como la hiperqueratosis con núcleos redondos retenidos e hipergranulosis. Otra es la queratodermia mutilar con placas queratósicas periorificiales o síndrome de Olmsted, de herencia autosómica dominante por mutaciones en el gen *TRPV3*. Inicia al nacimiento o en el primer año de vida, es rara y grave. Se manifiesta con queratodermia palmoplantar simétrica, palmar bien delimitada rodeada por eritema, así como deformidades y constricciones que llevan a la amputación, cursando dolor y prurito. Otras anomalías que se pueden observar comprometen el cabello y las uñas.³

Queratodermia palmoplantar punteada (QPPP): se manifiesta con pápulas queratósicas de un milímetro a un centímetro en palmas y plantas.² Presente en el caso motivo de esta publicación.

Fue descrita por primera vez por Davies-Colley en 1879 bajo la denominación de «callos diseminados en las manos y los pies». Se transmite con un patrón autosómico dominante, con penetrancia variable. Se le ha asociado con alteraciones en los cromosomas 8 y 15.

En general, cursan con buen pronóstico, sólo en casos excepcionales se le ha asociado a neoplasias renales, de mama, de páncreas, adenocarcinomas de colon, esófago y enfermedad de Hodgkin.^{7,8}

Existen tres variedades clínicas de la QPPP:

Tipo I (Buschke-Fischer-Brauer). Fue descrita por primera vez por Buschke y Fischer en 1910 como *Keratoderma maculosa disseminata palmaris et plantaris*. En 1913, Brauer confirmó la herencia autosómica dominante de esta dermatosis. En 2003 se identificó en EUA el cromosoma 15q22-15q24⁹, y un año más tarde, en China, el cromosoma 8q24.13-8q24.21.¹⁰ Asimismo, se han observado mutaciones monoalélicas para esta enfermedad en el gen *AAGAB* del cromosoma 15q que codifica para proteína de unión p34 alfa y gamma-adaptina, y mutaciones en *COL14A1*.^{11,12} Es una enfermedad caracterizada por hiperqueratosis punteada, con

una hendidura central, distribución irregular en palmas y plantas (de forma opuesta a la hiperqueratinización difusa observada en otras queratodermias palmoplantares). Se desarrolla típicamente en la adolescencia temprana, entre los 10 y 14 años; sin embargo, existen reportes de inicio tardío, alrededor de la quinta década de la vida. No tiene predilección por género.¹³

Su incidencia es de 1.17 por 100,000 habitantes en Croacia.¹⁴ Se han publicado pocos casos en familias completas.

Las manifestaciones clínicas entre los miembros de una misma familia son muy amplias. Rara vez se asocia a otras alteraciones sindrómicas.³

Tipo II o poroqueratósica. En esta se observan lesiones pequeñas, espinosas. Es más frecuente en la pubertad, en promedio a los 20 años. Los familiares del sexo masculino de una familia presentan, además, hipoplasia sebácea facial. El defecto molecular se desconoce. Histológicamente se caracteriza por la presencia de una lámina cornioide.¹⁵

Tipo III. También conocida como **acroqueratoelastoidosis**, afecta sobre todo las palmas y las plantas por sus caras laterales. Se aprecian numerosas pápulas del color de la piel o amarillentas, con una superficie hiperqueratósica. Puede afectar también el área dorsal de dichas regiones. Inicia en la adolescencia. Histológicamente se caracteriza por la desorganización de las fibras elásticas. Aún no ha sido identificado el defecto molecular.

DIAGNÓSTICO

El algoritmo clínico propuesto para las QPP incluye las características de topografía y morfología; se debe tomar en cuenta la distribución de estas y la afección del resto de la piel, las uñas, el pelo y los dientes, así como el involucro de otros órganos. Se debe descartar la presencia de ampollas, alteraciones audiológicas, visuales y neurológicas.

La historia familiar puede ser útil para establecer el patrón de transmisión hereditario.

La realización de una biopsia debe ser parte del plan de estudio. Los hallazgos son inespecíficos (hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis). Sin embargo, la histopatología es crucial para realizar diagnósticos diferenciales.

La inmunotinción puede apuntar a la reducción o ausencia de proteínas afectadas (por ejemplo, deficiencia de desmogleína 1).

La microscopía electrónica rara vez se utiliza. Los frotis de microbiología detectan la coexistencia con

infecciones bacterianas y fúngicas, con frecuencia asociadas a piel escamosa y queratósica. Por último, los estudios de genética molecular permiten detectar la patología precisa. El consejo genético permite predecir el riesgo de transmisión a futuras generaciones, sobre todo en aquellos casos que se asocian con alteraciones en otros órganos.

Diagnóstico diferencial

En las queratodermias de manos y pies debe realizarse el diagnóstico diferencial con múltiples patologías, principalmente en el caso de las queratodermias hereditarias aisladas (no sindrómicas), por ejemplo: dermatitis crónica, liquen plano, psoriasis, el síndrome de Reiter o linfoma cutáneo. En general, debe considerarse el contexto de inicio de la patología y la falta de una historia familiar positiva. Las causas infecciosas también deben tenerse en cuenta, incluyendo las verrugas virales, la tiña, la escabiosis o la sífilis, las cuales pueden ser reconocidas sobre la base de criterios clínicos y de laboratorio.

Para la mayoría de los pacientes con QPP hereditaria, la esperanza de vida no se ve influida; sin embargo, para las personas gravemente afectadas, esto puede representar una carga permanente, tanto física como psicológica, ya que no sólo la funcionalidad de las manos puede verse alterada, sino también el papel que estas juegan en la socialización del individuo.³

TRATAMIENTO

El tratamiento tópico de las lesiones palmoplantares utilizando queratolíticos y emolientes debe ser realizado en forma continua, ya que exclusivamente reducen las manifestaciones ostensibles de la enfermedad, sin proporcionar una cura. Los retinoides orales (acitretina, alitretinoína) suelen ser eficaces en uso a largo plazo; sin embargo, se deben tomar en cuenta los efectos secundarios y evaluar el riesgo/beneficio en cada caso.

Las infecciones son comunes y deben ser diagnosticadas y tratadas con antifúngicos y agentes antibacterianos. La hiperhidrosis debe manejarse a fin de evitarla, al igual que el mal olor. Existen reportes de casos de asociación importante de hiperhidrosis e infección por *Corynebacterium*.¹⁶

El uso de calzado personalizado para reducir la presión mecánica es útil para superar el dolor en las actividades cotidianas.

Es importante informar a los pacientes sobre la naturaleza crónica de la enfermedad y explicarles que las

actividades ocupacionales asociadas con un aumento de la tensión mecánica en las manos, así como las labores de pie, pueden contribuir a la exacerbación de la enfermedad.

Aunque la mayoría de las QPP no son potencialmente mortales, se recomienda el consejo genético, sobre todo para los casos que cursan con síndromes asociados.³

CASO CLÍNICO

Se trata de una familia mexicana de siete individuos afectados, con compromiso en tres generaciones, como se observa en la **figura 1**. El caso índice que sirvió como punto de partida para el estudio fue una mujer de 40 años, la cual inició con manifestaciones desde los 12 años, presentando una dermatosis disseminada a extremidades superiores e inferiores. De las primeras afectaba las palmas, y de las segundas, las plantas, en forma bilateral y simétrica. Estaba constituida por incontables depresiones puntiformes, del color de la piel o ligeramente amarillentas, bien circunscritas, de un milímetro de diámetro. Su evolución era crónica y asintomática (**Figura 2**). A la dermatoscopia, se evidencia las depresiones puntiformes circulares y poligonales (**Figura 3**). Se asociaba a hiperhidrosis en las plantas y onicomiosis de las 10 láminas ungueales de los pies, en tratamiento con terbinafina, sin asociaciones sindrómicas. En ocasiones, la paciente desprendía las lesiones en forma manual sin dolor; sin embargo, estas volvían a aparecer. Como antecedentes de importancia, la paciente era portadora de micosis fungoide hiperpigmentada, diagnosticada a los 33 años de edad,

tratada con mometasona y 30 sesiones de PUVA, actualmente en remisión.

Con el diagnóstico clínico de queratodermia palmo-plantar en estudio, se realizó una biopsia de piel en la zona palmar. Los cortes histológicos mostraron cambios inespecíficos: epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, hipergranulosis y acantosis irregular moderada a expensas de los procesos interpapilares. En la dermis superficial se observaron mínimos infiltrados dispuestos en focos perivasculares (**Figura 4**).

Con base en la correlación clínico-patológica se realizó el diagnóstico definitivo de queratodermia pal-moplantar punteada tipo 1 (Brauer-Buschke-Fischer). Se inició un tratamiento con urea al 30% dos veces al día, con mejoría parcial de la dermatosis.

Seis familiares de la paciente, entre los 14 y 10 años de edad, presentan una dermatosis con fenotipo similar, sin asociaciones sindrómicas.

COMENTARIO

En este artículo se comunica un caso familiar de QPPP con siete miembros afectados, sin alteraciones sindrómicas asociadas. El cuadro clínico, la edad de aparición y la histopatología, aunque inespecífica, fueron de gran ayuda para descartar otras variedades de QPP y, con base en una correlación clínico-patológica, se realizó el diagnóstico definitivo de queratodermia palmo-plantar punteada tipo 1 de Brauer-Buschke-Fischer, inicialmente conocida como *Keratoderma maculosa disseminata palmaris et plantaris*, de herencia autosómica dominante, como se corrobora en esta familia. En la literatura existen pocos reportes de casos de familias completas.

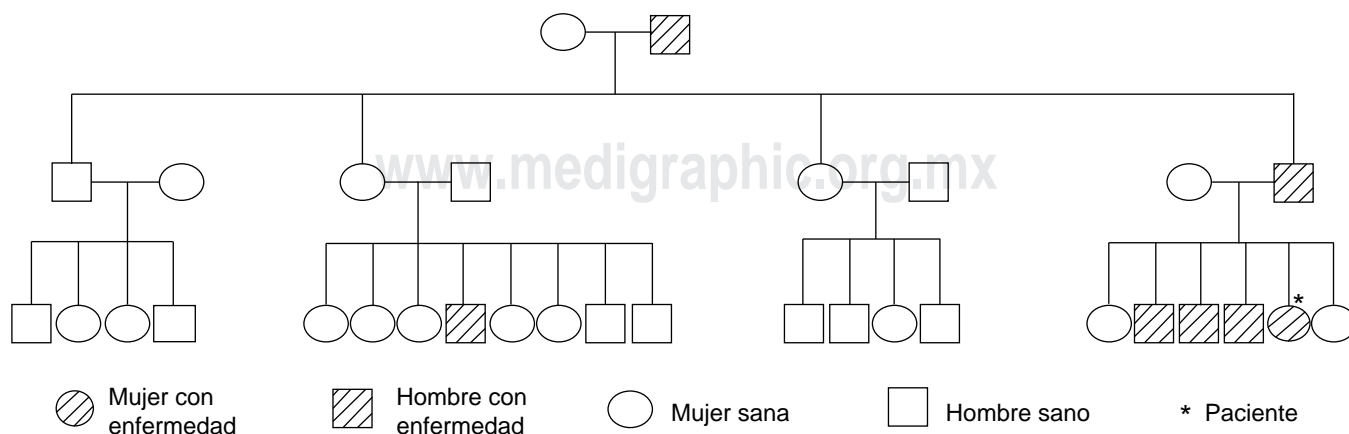


Figura 1. Pedigree familiar.



Figura 2. Incontables depresiones puntiformes de color de la piel, bien circunscritas de 1 mm de diámetro en las palmas.



Figura 3. Dermatoscopia: detalle de las depresiones puntiformes.

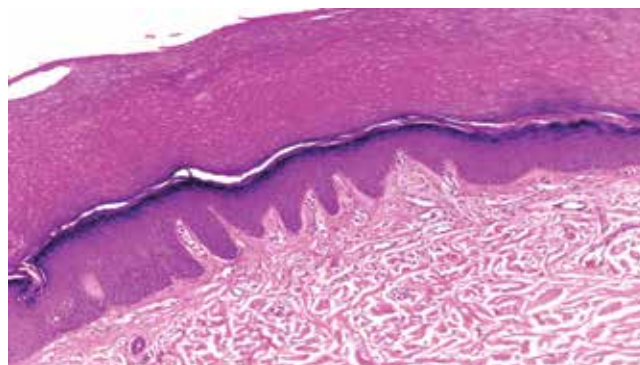


Figura 4. (H & E 20x): hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, hipergranulosis y acantosis irregular moderada a expensas de procesos interpapilares. La dermis superficial muestra mínimos infiltrados en focos perivascuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold Jr. HL, Odom RB, James WD. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. pp. 1223-1229.
2. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. New York: Mosby, 2003. pp. 809-810.
3. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratoderms: clinical and genetic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14: 123-139. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.12930/abstract>.
4. Emmert S, Küster W, Hennies HC, Zutt M, Haenssle H, Kretschmer L et al. 47 patients in 14 families with the rare genodermatosis keratosis punctata palmoplantaris. Buschke-Fischer-Brauer. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 16-20.
5. Kelsell DP, Stevens HP, Ratnaveil R, Bryant SP, Bishop DT, Leigh IM et al. Genetic linkage studies in non-epidermolytic palmoplantar keratoderma: evidence for heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 1021-1025.
6. Davies-Colley N. Disseminated clavus of hands and feet. *Trans Pathol Soc*. 1879; 30: 451-453.
7. Stevens HP, Kelsell DP, Leigh IM, Ostlere LS, Mac Dermot KD, Rustin MH. Punctate palmoplantar keratoderma and malignancy in a four-generation family. *Br J Dermatol*. 1996; 134: 720-726.
8. Ena P, Cottoni F, Cerimele D, Saccabusi S, Retanda G. Association of keratoderma punctate palmaris et plantaris with other morbid conditions (early grayness, carcinoma of the colon). Study of 3 families. *G Ital Dermatol Venereol*. 1986; 121: 45-54.
9. Martínez-Mir A, Zlotogorski A, Londono D, Gordon D, Grunn A, Uribe E et al. Identification of a locus for type I punctate palmoplantar keratoderma on chromosome 15q22-q24. *J Med Genet*. 2003; 40: 872-878.
10. Xue-Jun Zhang, Ming Li, Ping-Ping He, Sheng-Cai Wei, Jiang Bo Liu, Cheng-Rang Li et al. Identification of a locus for punctate palmoplantar keratoderms at chromosome. 8q24.13-8q24.21. *J Invest Dermatol*. 2004; 122: 1121-1125.
11. Giehl KA, Eckstein GN, Pasternack SM, Praetzel-Wunder S, Ruzicka T, Lichtner P et al. Nonsense mutations in AAGAB cause punctate palmoplantar keratoderma type Buschke-Fischer-Brauer. *Am J Human Genet*. 2012; 91: 754-759.
12. Giehl KA, Herzinger T, Wolff H, Sárdy M, von Braunmühl T, Dekeuleneer V et al. Eight novel mutations confirm the role of AAGAB in punctate palmoplantar keratoderma type 1 (Buschke-Fischer-Brauer) and show broad phenotypic variability. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96: 468-472. doi: 10.2340/00015555-2304.
13. Goyal T, Varshney A. Adult onset familial palmoplantar keratoderma: an uncommon presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2016; 7: 66. doi: 10.4103/2229-5178.174316.
14. Stanimirovi A, Kinsky A, Basta-Juzbasi A, Skerlev M, Beck T. Hereditary palmoplantar keratoderma, type papulosa in Croatia. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 435-437.
15. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma clinical and genetic differential diagnosis. *J Dermatol*. 2016; 43: 264-274.
16. Krøigård AB, Hetland LE, Clemmensen O, Blaydon DC, Hertz JM, Bygum A. The first Danish family reported with an AQP5 mutation presenting diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma of Bothnian type, hyperhidrosis and frequent *Corynebacterium* infections: a case report. *BMC Dermatol*. 2016; 16: 7. doi: 10.1186/s12895-016-0044-3.

Correspondencia:

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez
Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Alcaldía Cuauhtémoc,
Ciudad de México, 06780, Tel. 5519 6351
E-mail: dominguez035@yahoo.com.mx