

CASOS CLÍNICOS

Paquioniquia congénita asociada a mutación del gen KRT16

Pachyonychia congenita associated with mutation of the KRT16 gene

María Lertora¹, Sandra García², Graciela Manzur³ Mónica Natale⁴ y Patricia S. Della Giovanna⁴

RESUMEN

La paquioniquia congénita forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por alteraciones en el engrosamiento de las uñas, las palmas y las plantas llamadas queratodermias palmoplantares. Es una genodermatosis infrecuente de herencia autosómica dominante.

Presentamos el caso de un paciente que consultó por queratodermia

palmoplantar y escaso compromiso mucoso bucal, cuyo estudio molecular confirmó una mutación *missense* en el gen KRT16.

Palabras clave: paquioniquia congénita, queratodermia palmoplantar, gen KRT16, distrofia ungueal, dolor plantar.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 38-41

ABSTRACT

Pachyonychia congenita it belongs to a heterogeneous group of genetic disorders known as palmoplantar keratodermas, which are characterized by the thickening of the skin of palms and soles. Is a rare genodermatosis, of autosomal dominant inheritance.

A male patient with palmoplantar keratodermas and mucous

membrane compromised, with a missense mutation in KRT16 is presented.

Key words: *pachyonychia congenita, palmoplantar keratoderma, KRT16 gene, nail dystrophy, plantar pain.*

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 38-41

¹ Jefa de Residentes del Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Jefa del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Directora del Centro de Investigación en Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar (CEDIGEA), Facultad de Medicina, UBA.

⁴ Centro de Investigación en Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar (CEDIGEA), Facultad de Medicina, UBA.

⁵ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Lertora

E-mail: memi.lertora@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/10/2018

Fecha de trabajo aceptado: 23/4/2019

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Un varón de 47 años consultó por presentar queratodermia palmoplantar desde el nacimiento, sin antecedentes personales relevantes. A través del interrogatorio dirigido se obtuvo el dato de que el abuelo materno, la madre, un hermano y su hija presentaban igual cuadro clínico. En el examen físico se constató, en el dedo pulgar y la palma derecha, una marcada hiperqueratosis focal de 1 cm de diámetro (Foto 1 A) y,

en el hiponiquio de los dedos índice y medio de ambas manos, una hiperqueratosis (Foto 1 B). En las plantas, con predominio en los sitios de apoyo, se observaron placas hiperqueratósicas focales amarillentas, de tamaño variable (entre 2 y 4 cm de diámetro), dolorosas, que dificultaban la deambulación (Foto 2 A). Las uñas de ambos hallux presentaban hiperqueratosis y distrofia ungueal (Foto 2 B).

En la mucosa gingival superior se hallaron leucoqueratosis e hiperplasia gingival leve (Foto 3). El estudio histológico de la lesión hiperqueratósica de la planta del pie con hematoxilina y eosina a un aumento de 40X informó hiperqueratosis compacta, no epidermolítica (Foto 4). El estudio molecular, llevado a cabo en el Centro de Investigación CEDIGEA, realizó

la secuenciación del gen KRT16 (17q21.2) y halló la mutación *missense* pArg127Cys que determina la sustitución c.379c>t, lo que confirmó el diagnóstico de paquioniquia congénita. El paciente comenzó un tratamiento local con emolientes y urea al 20% y está en seguimiento conjunto con el Servicio de Fisiatría del Hospital.

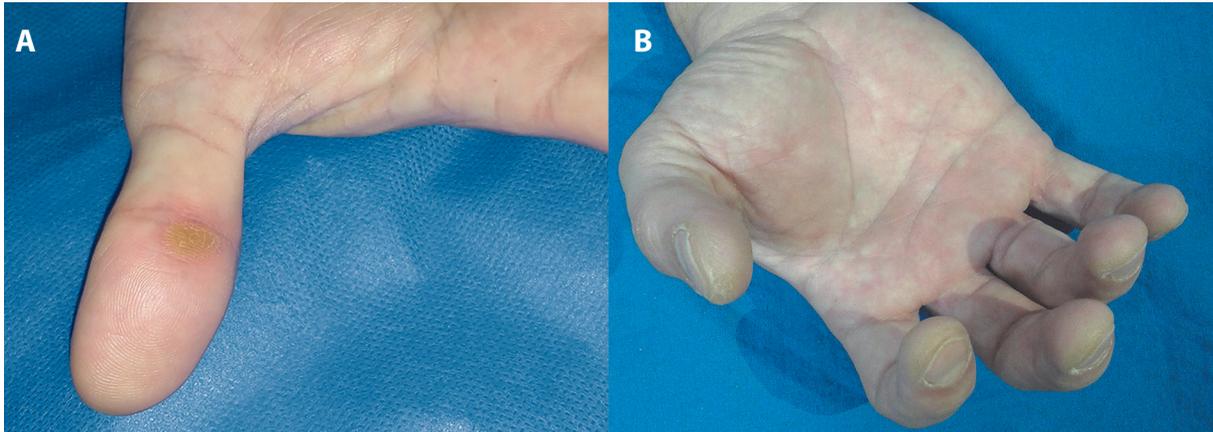


FOTO 1: A) Hiperqueratosis focal en pulgar de mano derecha. B) Hiperqueratosis a nivel de hiponiquio de dedos índice y medio.



FOTO 2: A) Lesiones hiperqueratósicas focales en plantas de ambos pies. B) Hiperqueratosis y distrofia ungueal en uñas de ambos hallux.



FOTO 3: Leucoqueratosis e hiperplasia gingival leve.

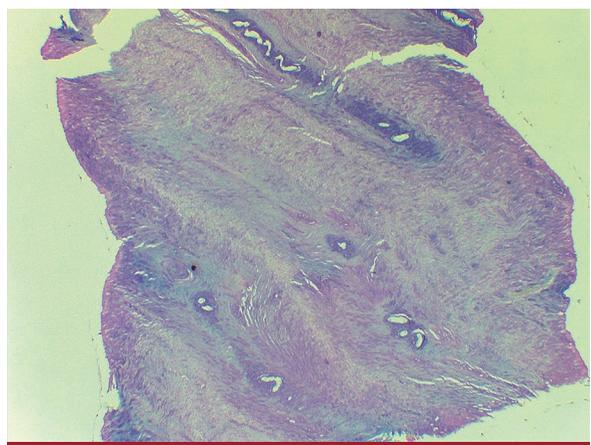


FOTO 4: Hiperqueratosis compacta no epidermolítica (HyE 40X).

COMENTARIOS

La paquioniquia congénita forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por el engrosamiento de las palmas y las plantas llamadas queratodermias palmoplantares¹. Es una genodermatosis infrecuente, descrita por primera vez en 1906 por Jadassohn y Lewandowsky². Afecta principalmente a los varones y se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante, con mutaciones *de novo* en un 30% de los casos³.

Es provocada por la mutación de los genes que codifican distintas citoqueratinas; K-6A, K-6B, K-6C, K-16 y K-17 son las conocidas hasta el momento como responsables de la enfermedad^{2,3}. Las citoqueratinas son los principales componentes proteicos de los filamentos intermedios (componentes estructurales de los queratinocitos por excelencia). La alteración del citoesqueleto genera como resultado hiperqueratosis en aquellos sitios en los que se expresan las citoqueratinas defectuosas^{2,4}.

Clínicamente, la paquioniquia congénita se caracteriza por queratodermia palmoplantar focal dolorosa y distrofia ungueal hipertrófica acompañadas de leucoqueratosis oral, queratosis pilar, quistes pilosebáceos y dientes natales. En el paciente del caso analizado llamó la atención la leve expresión fenotípica a nivel palmar y mucoso. El compromiso de las mucosas puede tener un inicio temprano y muchas veces presenta un cuadro similar al producido por la candidiasis oral².

Otras características clínicas que pueden encontrarse en los pacientes afectados son la hiperhidrosis en las palmas y plantas, presente en el 50% de los casos; quistes en las regiones axilar e inguinal; aumento de la producción de material seroso en los oídos; compromiso laríngeo y queilitis angular, no observados en este paciente. Si bien el compromiso laríngeo es infrecuente, puede ocasionar obstrucción respiratoria en los lactantes afectados³.

Clásicamente, la paquioniquia congénita se clasificaba en dos grupos: la PC-1 o síndrome de Jadassohn-Lewandowsky y la PC-2 o síndrome de Jackson-Lawler, según sus características clínicas. A su vez, se observó que la PC-1 se asociaba a mutaciones de los genes codificantes de las citoqueratinas 6A y 16A, y la PC-2, en cambio, a mutaciones de los genes implicados en la codificación de las citoqueratinas 6B y 17. En la actualidad se prefiere la clasificación genética, ya que se ha observado que habría diferentes grados de compromiso clínico en función del gen afectado. Cabe destacar que una misma mu-

tación genética no necesariamente se traducirá en un mismo cuadro clínico. Se describe variabilidad fenotípica intrafamiliar e interfamiliar^{2,3,5}.

El estudio genético con secuenciación del gen que codifica la citoqueratina (en función del cuadro clínico que presente el paciente) permite confirmar el diagnóstico.

En un estudio realizado a través del Registro Internacional de Investigación de Paquioniquia Congénita (IPCRR) se demostró que habría una relación entre el tipo de aminoácido afectado y la severidad de la enfermedad. Los pacientes con mutaciones más conservadoras, como p.Asn125Ser y p.Arg127Cys, presentarían formas menos agresivas de la enfermedad, hecho que explicaría la forma fenotípica leve observada en el paciente analizado y se reflejaría tanto en la edad de presentación como en el grado de compromiso ungueal y la repercusión en la calidad de vida⁶.

En cuanto al estudio histopatológico de las lesiones, se puede observar hiperqueratosis ortoqueratósica asociada frecuentemente a hipergranulosis. Suele haber acantosis, papilomatosis y aumento del espesor del estrato lúcido.

El abordaje terapéutico de la paquioniquia congénita es complejo y será adecuado al nivel de compromiso clínico de cada paciente, con la participación de un equipo interdisciplinario, así como de una colaboración activa del paciente en su enfermedad. Podemos mencionar tratamientos tópicos y sistémicos. Entre los primeros, el uso regular de emolientes y queratolíticos (ácido salicílico al 5-20%, urea al 10-40%, ácido benzoico y propilenglicol al 60%) en cura oclusiva puede aliviar los síntomas en las formas leves. La hiperhidrosis es una complicación frecuente que puede ser tratada con la aplicación tópica de cloruro de aluminio y, en los casos en que la hiperhidrosis sea intensa y con formación de ampollas, puede recurrirse a la terapia con toxina botulínica de tipo A. Es importante resaltar el uso de calzado adecuado, plantillas y medias absorbentes, motivo por el cual nuestro paciente es asistido por el Servicio de Fisiatría^{1,3}.

El tratamiento sistémico con acitretina, alitretinoína o isotretinoína es de utilidad en casos seleccionados. Los pacientes con mutaciones en KRT16 y KRT6A suelen obtener mejores respuestas a estos tratamientos que aquellos con mutaciones en KRT17, principalmente por presentar manifestaciones clínicas más leves⁷. El tratamiento con rapamicina demostró mejorías clínicas al actuar bloqueando

en forma selectiva la expresión de K6a en los queratinocitos humanos a través de la inhibición de una proteína denominada mTOR⁸. Otras nuevas terapéuticas incluyen el uso de simvastatina y de ARN pequeño de interferencia^{2,3,7}.

Hasta ahora no hay un tratamiento totalmente efectivo para el control de la enfermedad. La elección terapéutica es compleja y debe realizarse en función de las características fenotípicas a fin de lograr un alivio sintomático para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratoderms: clinical and genetic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:123-139.
2. McLean WH, Hansen CD, Eliason MJ, Smith FJ. The phenotypic and molecular genetic features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2011;131:1015-1017.
3. Smith FJD, Hansen CD, Hull PR, Kaspar RL et al. *Pachyonychia congenita*. GeneReviews® [Internet]. 2006 Jan 27 [Updated 2017 Nov 30]. NCBI Bookshelf.
4. Della Giovanna P. Queratinas. Actualización. *Arch Argent Dermatol* 2003;53:83-85.
5. Spaunhurst KM, Hogendorf AM, Smith FJD, Lingala B, et al. Pachyonychia congenita patients with mutations in KRT6A have more extensive disease compared with patients who have mutations in KRT16. *Br J Dermatol* 2012;166: 875-878.
6. Fu T, Leachman SA, Wilson NJ, Smith FJD, et al. Genotype-phenotype correlations among pachyonychia congenita patients with K16 mutations. *J Invest Dermatol* 2011;131:1025-1028.
7. Goldberg I, Fruchter D, Meilick A, Schwartz ME, et al. Best treatment practices for pachyonychia congenita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:279-285.
8. Hickerson RP, Leake D, Pho LN, Leachman SA, et al. Rapamycin selectively inhibits expression of an inducible keratin (K6a) in human keratinocytes and improves symptoms in pachyonychia congenita patients. *J Dermatol Sci* 2009;56:82-88.

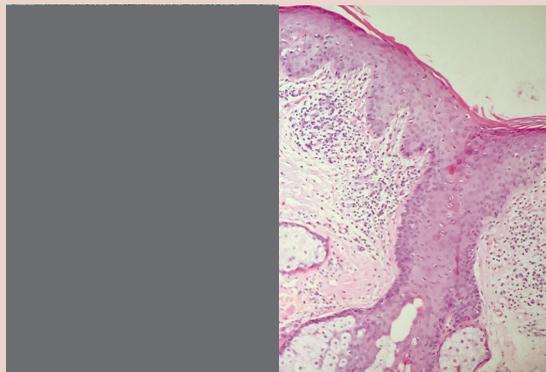
DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Elección múltiple: ERUPCIÓN CUTÁNEA EN MESES ESTIVALES

Marina Bois y Pamela Schmitzeder

Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Un paciente de 54 años, empleado naval oriundo de Mar del Plata, consultó por la presencia de una erupción cutánea de 28 años de evolución. Refirió que se exacerbaba en los meses estivales y evolucionaba por brotes y remisiones. Se automedicó con corticosteroides sistémicos, con mejorías parciales. Como antecedentes familiares tenía una tía con psoriasis. En el examen físico presentaba hiperpigmentación y descamación fina en la región intercililar, mentón, mejillas y dorso nasal; e infiltración de la piel del rostro de predominio frontal y malar bilateral.



- 1) Con la clínica referida anteriormente, ¿cuál es su diagnóstico?
 - a) Reticuloide actínico.
 - b) Micosis fungoide foliculotropa.
 - c) Erupción polimorfa solar.
 - d) Lepra lepromatosa.
- 2) De acuerdo con su diagnóstico, ¿qué piensa encontrar en el estudio histopatológico?
 - a) Atrofia epidérmica. Infiltrado linfocitario dérmico difuso perineural. Con la tinción de Ziehl-Neelsen se evidencian numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes.
 - b) Dermis papilar con infiltrado inflamatorio en banda constituido por linfocitos pequeños y medianos con núcleos atípicos. Marcado epidermotropismo y microabscesos de Pautrier.

- c) Epidermis con paraqueratosis, acantosis y espongirosis. Dermis papilar con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos pequeños y medianos con discreta atipia y epidermotropismo. Células dendríticas de aspecto estelar y aislados eosinófilos acompañantes. Elastosis solar y melanofagos en la dermis.
- d) Epidermis con leve espongirosis y degeneración vacuolar de la capa basal. Dermis con edema e infiltrado linfocítico perivascular.

- 3) Con respecto a la etiopatogenia de la enfermedad, marque la opción correcta:
 - a) El agente etiológico es un bacilo ácido-alcohol resistente grampositivo intracelular obligado y no cultivable.
 - b) Es el tipo más frecuente de linfoma cutáneo primario, de etiología desconocida, con un infiltrado constituido predominantemente por linfocitos T CD4⁺ atípicos.
 - c) Se clasifica dentro de las fotodermatosis idiopáticas adquiridas. Es una reacción de hipersensibilidad de tipo IV en respuesta a un antígeno fotoinducido. Los pacientes presentan antecedentes de atopía y exposición ocupacional crónica a la radiación ultravioleta (RUV).
 - d) Se clasifica dentro de las dermatosis idiopáticas adquiridas. El principal factor implicado es una disfunción inmunitaria que predispone a reacciones de hipersensibilidad de tipo IV frente a alérgenos fotoinducidos desconocidos. Presenta el fenómeno de skin hardening a medida que transcurre el período estival.
- 4) Según su diagnóstico presuntivo, ¿qué tratamiento indicaría en este paciente?
 - a) Terapia combinada con rifampicina, dapsona y clofazimina por un año.
 - b) Fototerapia o corticosteroides tópicos en los estadios iniciales y tratamiento combinado con bexaroteno, fototerapia e interferón en los estadios avanzados.
 - c) Fotoeducación y fotoprotección. Inhibidores de la calcineurina y corticosteroides tópicos asociados a tratamientos sistémicos con azatioprina, metotrexato o hidroxicloquina.
 - d) Fotoprotección, corticosteroides tópicos y antihistamínicos.

La solución en la página 48