

Paquioniquia congénita: a propósito de un caso

Pachyonichia congenita: A case report

María García-Izquierdo¹, Tito Urquiaga², Patricia De los Ríos³, José Urquiaga³

RESUMEN

Niña de 08 años de edad, sin antecedentes familiares que desde el nacimiento presenta distrofia ungueal hipertrófica, a los 2 años de edad se agrega hiperqueratosis plantar, cuadro compatible con paquioniquia congénita tipo 1 o de Jadassohn Lewandowsky. No hay tratamiento curativo exitoso. Se reportan terapéuticas desde amputación de las falanges distales, electrocoagulación de la matriz ungueal, medidas ortopédicas, uso de queratolíticos, etc. Según últimas experiencias, la isotretinoína oral sería una buena opción tanto para la distrofia ungueal como para la queratodermia palmo plantar.

PALABRAS CLAVE: Paquioniquia, genodermatosis, distrofia ungueal, queratodermia, citoqueratinas.I.

Dermatol Perú 2009; 19(4) 330-337

SUMMARY

Girl of 08 years of age, unique in her family who from the birth presents/displays hypertrophic ungueal dystrophy, to the 2 years of age adds plantar hiperqueratosis, compatible picture with paquioniquia congenital type 1 or of Jadassohn Lewandowsky. There is no successful curative treatment. They are reported

therapeutic from amputation of distales phalanges, orthopaedic electrocoagulación of the ungueal matrix, measures, use of queratolíticos, etc. According to you complete experiences, the serious oral isotretinoína a good option as much for the ungueal dystrophy as for queratodermia plantar . Key words: Paquioniquia, genodermatosis, ungueal dystrophy, queratodermia, citoqueratinas.

INTRODUCCIÓN

Paquioniquia congénita es una genodermatosis poco frecuente, del tipo displasia ectodérmica, cuyo rasgo característico es la hipertrofia y distrofia

¹ Médico Dermatólogo del Hospital Regional de Cajamarca (HRC). Cajamarca-Perú.

² Médico Cirujano General HRC. Cajamarca-Perú.

³ Médico Cirujano colaborador del Servicio de Dermatología HRC. Cajamarca-Perú

Recibido: 28-12-2009

Aceptado: 01-02-2010

ungueal⁽¹⁻⁵⁾. Se transmite principalmente bajo la forma autosómica dominante sin embargo hay reportes de la forma recesiva, es una enfermedad con fenotipo variable y penetrancia incompleta, se presenta igual en ambos sexos, y clínicamente se puede manifestar desde el nacimiento^(1, 2, 3). Descrita inicialmente por Jadassohn y Lewandowsky en 1906, se conocen dos tipos: la tipo 1 o Jadassohn Lewandowsky, cuya mutación se encuentra en la CK16, y tipo 2 o Jackson-Lawler, con mutación en la CK17^(1, 3, 4, 16). En ambos tipos hay distrofia ungueal hipertrófica con tres características: hiperqueratosis del lecho ungueal, engrosamiento de la lámina ungueal y distorsión de la curvatura de la uña; además un grado variable de queratodermia palmoplantar con acentuamiento en áreas de trauma⁽³⁾. Frecuentemente afecta también a la mucosa oral, lengua, laringe, dientes, pelo y episódicamente cursa con hiperhidrosis en palmas y plantas, sordera, cataratas y disqueratosis corneal.^(1, 3, 4, 11, 17)

CASO CLINICO

Nina de 08 años de edad, natural y procedente del distrito de Huasmin, provincia de Celendín del Departamento de Cajamarca, nacida de un cuarto embarazo normal. Acude al consultorio de Dermatología del Hospital Regional de Cajamarca referida por el establecimiento de Salud de su lugar de origen, vía el Seguro Integral de salud con el diagnóstico de «Genodermatosis». Madre refiere que la niña desde el nacimiento presenta crecimiento y engrosamiento exagerado mas una coloración amarillo oscura de las uñas de manos y pies. Dichos cambios le dificulta usar adecuadamente sus manos como jugar, coger objetos, escribir o calzar zapatos en el caso de los pies, por ello periódicamente, primero la mama luego la misma niña,

recortan las uñas hasta dejarlas planas. Así con el paso del tiempo, las uñas no son un problema.

El motivo de la consulta es el engrosamiento de la piel en algunas zonas de las plantas de los pies que lo viene presentando desde los dos años de edad (cuando comenzó a caminar). Estas lesiones le causan dolor para caminar y calzar zapatos. La niña no refiere otras molestias como en la boca, garganta, zona anal ni en la visión, etc. Cursa el tercer año de primaria con éxito. Ningún familiar (3 hermanos mayores, padres, tíos, abuelos) presentan lesiones similares a las de la niña.

Al examen clínico: Niña de 110 cm de talla, 24 kilos de peso, comunicativa, responde adecuadamente a todas las preguntas. Cabello lacio de aspecto normal, negro, en regular cantidad, buena implantación, no lesiones en cuero cabelludo. Ojos: pupilas fotorreactivas no opacidad corneal, agudeza visual clínicamente bien conservada. Dientes de aspecto normal, mucosa oral y oro faríngea sin lesiones. La piel del rostro es de aspecto normal (**Foto 4**).

Hay engrosamiento marcado de las laminas ungueales de manos y pies, con intensa hiperqueratosis de coloración pardo amarillenta, a predominio de los bordes libres distales (**Fotos 1 y 2**). En las plantas de ambos pies se observa hiperqueratosis a predominio de zonas de apoyo: en talones incluyendo sus bordes externos, en región metatarsiana y en los bordes externos de las zonas metatarso falángicas de primero y quinto dedos (**Foto 3**). El examen de los otros sistemas clínicamente de características normales.

Exámenes auxiliares: Hemograma y hemoglobina dentro de valores normales. La madre refiere no tener dinero para otros exámenes, el SIS no apoya por ser una enfermedad congénita. Luego de 2 consultas

retorno a su lugar de origen con solo la receta para un tratamiento queratolítico de las lesiones plantares.

DISCUSIÓN

En la paroniquia congénita (PC) la principal manifestación es la hipertrofia marcada del lecho ungueal, clínicamente evidenciada por acúmulos de queratina en las porciones distales de las uñas (a veces en otras zonas como pelos y mucosas)^(1, 14). Al nacer la uña tiene un aspecto normal poco tiempo después aparece una coloración pardo amarillenta del lecho ungueal y una elevación hacia arriba de la uña, es muy frecuente que se acompañe de queratoderma palmo-plantar, leucoplaquia de la mucosa oral, respiratoria superior y anal; disqueratosis corneal, hiperhidrosis palmoplantar, queratosis folicular en las extremidades y las nalgas, entre otras menos frecuentes^(1, 3, 14, 17). La niña que presentamos, al momento de la consulta, solo evidencia clínicamente la distrofia ungueal hipertrófica desde el nacimiento e hiperqueratosis plantar; es la única en su familia con dichas lesiones.

La PC es una enfermedad poco frecuente, existen entre 1,000 a 10,000 pacientes en el mundo⁽³⁾. En el Perú hemos encontrado que el año 1991, Tincopa WO y Carbajal VA.⁽²¹⁾ reportan una familia donde Madre e hijo venían siendo afectados por 4 generaciones, con paquioniquia congénita, hiperqueratosis palmoplantar, queratosis folicular, disqueratosis corneal, bulas plantares en la Madre, ambos con severa limitación visual y relativa para deambular.

Se reporta que, para diagnosticar PC hay criterios mayores y menores; el diagnóstico se fundamenta cuando el criterio mayor se asocia con al menos un criterio menor^(2,4). Los cambios en las uñas o distrofia ungueal

hipertrófica es el criterio mayor y los criterios menores son: herencia autosómica dominante, queratoderma palmo plantar, leucoqueratosis oral, hiperqueratosis folicular, ampollas en palmas y plantas o leucoqueratosis laríngea^(1, 3, 5, 17).

En la paciente que presentamos se evidencia clínicamente la distrofia ungueal hipertrófica en todas las uñas de manos y pies con hiperqueratosis del lecho ungueal y engrosamiento de la lámina ungueal; más la queratodermia focal en plantas de pies. La niña se ha acostumbrado a vivir con las lesiones de las uñas. La Madre y luego la misma niña recortan periódicamente las uñas hipertróficas con lo cual obtiene aceptable estética y elimina las molestias; sin embargo la queratodermia plantar cada vez es más molesta y es por lo cual acude a la consulta. Las queratodermias palmo plantares son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por un engrosamiento anormal de las palmas de las manos y las plantas de los pies, debido a la excesiva formación de queratina⁽¹⁷⁾.

Según estudios genéticos a varias familias afectadas, se ha planteado una clasificación fenotípica de la PC en tipo 1 o de Jadassohn-Lewandowsky y tipo 2 o de Jackson-Lawler^(1-6, 9, 11, 17).

La paquioniquia congénita tipo 1, se caracteriza por presentar distrofia e hipertrofia ungueal, queratodermia palmo plantar focal no epidermolítica, leucoqueratosis oral y ocasionalmente queratosis folicular de codos, rodillas y caderas^(1-3, 8, 10, 17). Puede retrasarse la presentación de las callosidades hasta los 7 años de edad, las alteraciones ungueales pueden evidenciarse en el momento del nacimiento, sin embargo es más frecuente que lo hagan durante los primeros meses de vida^(1-3, 5, 10, 17). Los callos

plantares se desarrollan en los puntos de presión, pueden formarse ampollas con la marcha, los callos palmares se presentan en los trabajadores manuales ^(1, 3, 17). Se describen alteraciones del cabello e hiperqueratosis laríngea y folicular ^(1-3, 5, 10, 17). Histológicamente hay una epidermolísis, mas los tono filamentos de los queratinocitos suprabasales anormales y condensados ^(1, 3, 8, 10, 17).

La tipo 2, además de presentar la distrofia y la hipertrofia ungueal, durante la pubertad aparecen múltiples quistes pilo sebáceos, quistes vellosos, esteatocistomas; así mismo puede aparecer queratodermia palmo plantar focal no epidermolítica leve y ocasionalmente afectar la cavidad oral ^(1, 2, 5, 8, 10, 17). Los cambios en las uñas pueden aparecer desde el nacimiento, pero con mayor frecuencia se desarrollan en los primeros meses de vida ^(1-3, 17). El cabello es lanudo con alopecia pili torti, las cejas crecen hacia fuera con aspecto tupido; ocasionalmente se observan dientes neonatales ^(10, 17). En la histología se observa agregación de filamentos de queratina en los sitios de expresión de la queratina K 17 ⁽¹⁷⁾

Existe una variante del tipo 2 llamada esteatocistoma multiplex, cuya única manifestación clínica es la aparición de múltiples quistes pilo sebáceos. La mutación ocurre en el mismo gen y en el mismo codón que la paquioniquia congénita tipo 2 ⁽²⁾.

Nuestra paciente presenta características clínicas compatibles con la PC tipo 1. Únicamente presenta el engrosamiento de todas las unas e hiperqueratosis en plantas de pies. Podría ser que posteriormente se manifiesten nuevas alteraciones. En la literatura encontramos que, los casos detectados a temprana edad, mayormente solo presentan engrosamiento de las uñas,

como refiere Estacio SP al presentar una niña de 7 meses con PC ⁽¹⁶⁾.

En la PC se han descrito más de 82 mutaciones en cuatro queratinas (K16, K17, K6a y K6b) y casi todas las alteraciones ocurren en regiones que son críticas para la asociación de subunidades de proteínas en el ensamblaje de filamentos de queratina ^(1, 2, 6). La PC tipo 1 corresponde a patrones de expresión de la queratina K6a y K16, mientras que las mutaciones en K6b y K17 se describen en la PC tipo 2. ^(1, 2, 3, 6, 10, 16, 17).

La CK6 y CK16 son citoqueratinas hiperpro-liferativas. Normalmente se encuentran en la epidermis plantar, las zonas pilosas, las uñas y el epitelio estratificado no queratinizado ⁽²⁾. La CK6 tiene tres isoformas: 6a, 6b y 6c, cada una codificada por un gen diferente. Algunos estudios han demostrado el aumento en la inducción de CK6 y de CK16 en las alteraciones epidérmicas hiperproliferativas ⁽²⁾. Cuando ocurre una herida en la piel, los queratinocitos con expresión de CK6 y CK16 migran al sitio afectado; otorgarían a dicho queratinocito un nivel moderado de plegabilidad y suficiente plasticidad para migrar y reepitelizar ⁽²⁾. En el ser humano, las mutaciones en estas citoqueratinas originan paquioniquia congénita tipo 1 ^(1, 2, 9, 10, 17).

La CK17, queratina tipo 1, se encuentra sobre todo en los carcinomas de células basales y en la vía pilo sebáceo; fuera de la epidermis se ubica en las células mioepiteliales ⁽²⁾. Abundan en la porción suprabasal de la vaina radicular externa, y se expresa en las células de Merkel, por ello se ha planteado su utilidad en la neurobiología cutánea ⁽²⁾. Al igual que en CK6 y CK16, la CK17 se manifiesta en heridas y en la reparación de éstas ⁽²⁾. Por su capacidad de unirse a la proteína 14-3-3, estimula el crecimiento celular y de los queratinocitos

(2). Las mutaciones de la CK17 generan paquioniquia congénita tipo 2. ^(1-5, 9, 10, 17).

Las mutaciones en cuatro genes que codifican las queratinas de los queratinocitos, asociados a los dos tipos de PC según Smith y col ⁽¹⁾:

- **PC-1**
 - *KRT6A* (encoding keratin, type II cytoskeletal 6a)
 - *KRT16* (encoding keratin, type I cytoskeletal 16)
- **PC-2**
 - *KRT6B* (encoding keratin, type II cytoskeletal 6b)
 - *KRT17* (encoding keratin, type I cytoskeletal 17)

En pacientes con PC, como en otros trastornos de la queratinización tipo epidermólisis ampollosa simple o hiperqueratosis epidermolítica, hay fragilidad cutánea ⁽³⁾. Histológicamente se encuentra vacuolización de los queratinocitos suprabasales ^(3, 5), con hiperqueratosis, paraqueratosis y ortoqueratosis alternante, acantosis con hipergranulosis en parches, en los cuales hay grandes gránulos de queratohialina ^(3, 6). Las aperturas foliculares presentan un tapón córneo y hay un infiltrado perivascular con linfocitos, mastocitos y células plasmáticas en la dermis ^(3, 7). En nuestro paciente no se consideró la toma de biopsia «porque el diagnóstico se realizó con base en los hallazgos clínicos, igualmente, este procedimiento no aportaría información adicional en beneficio del paciente» ⁽³⁾.

Como refiere Gonzales Serva ⁽¹³⁾ la paquioniquia congénita siendo tan característica clínicamente, es raramente biopsiada y sólo muestra hiperqueratosis subungueal masiva. La precocidad de las

lesiones ungueales, la leucoplasia, la queratodermia y la hiperhidrosis orientan su diagnóstico ⁽¹⁹⁾; sin embargo se describe que estudios ultra estructurales y de genética molecular son gran ayuda ^(1,2)

Como diagnósticos diferenciales hay que considerar el engrosamiento traumático de las uñas que casi siempre no compromete todas las uñas, la onicogrifosis congénita que usualmente tampoco compromete todas las uñas y en este caso las uñas de pies están curvadas hacia adentro ^(3, 7). Así mismo hay que considerar a la onicomicosis, la leucoqueratosis oral, la epidermólisis bulosa simple (EBS), síndrome de Clouston y otros ^(1, 17)

No existe un tratamiento curativo y se han empleado queratolíticos tópicos y retinoides sistémicos con una respuesta variable ^(3,4). No obstante que la PC inicialmente parece solo un trastorno cosmético, puede llegar a causar gran discapacidad. Por ello se han empleado múltiples tratamientos paliativos como: lubricantes, emolientes, queratolíticos, protección mecánica de los pies, excisión radical de la uña y otros ⁽³⁾.

El tratamiento está orientado a contrarrestar el exceso de queratina de uñas, piel y mucosas, así como prevenir la aparición quistes de queratina en la epidermis, de ampollas, del dolor asociado a las ampollas y en las áreas hiperqueratósicas. Para las uñas se recomienda tratamiento oclusivo usando urea al 20-40% y el ácido salicílico al 15-20% ^(1, 3, 14, 17). Se describe el uso exitoso de retinoides orales para la queratodermia plantar y la hiperqueratosis ungueal ^(1, 3, 17).

Posso De los Ríos ⁽³⁾ reporta el uso exitoso del tratamiento con isotetrinoína oral en una paciente mujer de 20 años de edad a dosis de 40 mg al día asociado a queratolíticos tópicos. Después de 3 meses de tratamiento apreció una evolución favorable, con



Foto 1: Distrofia e hipertrofia ungueal.



Foto 2: Marcada distrofia ungueal hipertrófica en uñas de las manos



Foto 3: Queratodermia plantar focal



Foto 4: Clínicamente cabello, ojos, piel de la cara son normales.

disminución significativa de la queratodermia plantar y de la hiperqueratosis ungueal, que quedó limitada al tercio distal de la uña. No hubo mejoría clínica en las leucoqueratosis orales. Luego administró una dosis de mantenimiento de 30 mg diario y al cabo de 2 años de tratamiento evidenció una importante mejoría clínica y los estudios ultraestructurales indicaron una supresión de la queratinización anómala. Cuando intentaba disminuir las dosis de isotretinoína o de retirarla se producían exacerbación de todas

las lesiones cutáneas, especialmente de la queratodermia plantar.

Se reporta que se han empleado multitud de medidas terapéuticas con diversos resultados, como el uso de cistina por vía parenteral, altas dosis de vitamina A, medidas queratolíticas, amputación de las falanges distales, electrocoagulación de la matriz ungueal, medidas ortopédicas tendientes a evitar el traumatismo en pies con la consiguiente formación de ampollas (1, 3-6, 11, 14, 19).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith FG, Kaspar RL, Schwartz ME et al. *Pachyonychia Congenita* Includes: *Pachyonychia Congenita Type 1, Pachyonychia Congenita Type 2*. Gene Reviews 2009.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=pc.7/7/9>
2. Aquino PC, Jurado SCF. Citoqueratinas en dermatología. *Dermatología Rev. Mex* 2008; 52(6): 254-62
3. Posso De Los Ríos C. Paquioniquia congénita. *Boletín Colombiano de Dermatología*. Septiembre, 2008;3:7-9.
4. Rodríguez NI, Fernández-Durán D, Chávez AA. Paquioniquia congénita: respuesta a tratamiento con isotretinoína oral. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93(10): 609-10
5. Leachman S, Kaspar RL, Fleckman P, Florell SR, Smith FJD, McLean HI, et al. Clinical and pathological features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005; 10:3-17.
6. Judge MR, McLean WHI, Munro CS. Disorders of keratinization. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, Blackwell Science Editor. 2004; 34: 89-34.91.
7. Feinstein A, Fiedman J, Schewach-Miller M. Pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 705-11.
8. Hernández-Martin A. Avances biomoleculares en los trastornos epidérmicos hereditarios. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:203-
9. Magin TM, Vijayaraj P, Leube RE. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res* 2007;313: 2021-32.
10. Terrinoni A, Smith FG, Didona B, et al. Keratin mutations in pachyonychia. *The Journal of Investigative Dermatology* 2001; 6: 1391-1396.
11. Peyri RJ. Alteraciones de las uñas en: Moraga LLF. *Protocolos en Dermatología, Asociación Española de Pediatría*. Grupo FERRER <http://aeped.es/protocolos/dermatologia/08/07/09>
12. Alvarez VB, Lourenco LM, Felicio JdeC y col. La paquioniquia congénita (síndrome de Jadassohn-Lewandowsky) *Ans bras Dermatol*.1997; 72: 51 – 55.
13. Gonzales – Serva A. Enfermedades de la uña. El uso de la biopsia ungueal en: Rondon LA. *Dermatología - Rondon Lugo, CILAD.ORG*
http://www.cilad.org/archivos/Rondon/Rondon_T1.htm.8/7/9
14. Baden HP, Zaias N. Unas en: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K y col. *Dermatología en Medicina General*, Buenos Aires, Argentina. Editorial Medica Panamericana 3era edición 1988; 798.
15. El-Darouti M, Marzouk SA, Nabil N, Abdel-Halim MRE, El-Komy MHM, Abdel-Latif M. Pachyonychia congenita: treatment of the thickened nails and palmoplantar circumscribed callosities with urea 40% paste. *J Eur A Dermatol Venerol*. 2006; 18: 615-7.
16. Estacio SP. Paquioniquia congenital. *ACM arq. catarin. med* 2001; 30: 66-69
17. Outomuro D, Serra AM. Diagnósticos diferenciales de la queratodermia Palmoplantar. *Revista de Medicina Interna* 2005; 1.
http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_01_2005/01_02_03.htm.12/8/9
18. Vidal D, Gilaberte M, Taberner R y col. Onicomycosis *Revisión clínica*. *Farmacia Profesional* 2000; 14: 84-91.
19. Pinto CJ. Paquioniquia congénita Reporte de un caso. *Revista Dermatología Venezolana* 1967; 8: 186 – 190.
20. Tincopa WO, Carbajal VA. Paquioniquia congenita: síndrome de Jadassohn Lewandowsky. *Diagnostico (Peru)* 1991; 28: 28-31.