

Queratodermias Palmoplantares

Palmoplantar Queratoderma

Lucía Bobbio ⁽¹⁾, Eva Tejada ⁽²⁾

INTRODUCCIÓN

Las queratodermias palmoplantares (QPP) constituyen una entidad diversa de desordenes que están caracterizadas por el grosor anormal de la piel en palmas y plantas causada por excesiva queratina⁽¹⁾. Dopping-Hepenstal et al⁽⁸⁾, recientemente mostraron que los desmosomas exponen hallazgos en lugares específicos de la piel de la palma humana. La genodermatosis resultante de la mutación del gen del desmosoma, quizás sea un hallazgo predominantemente de las queratodermias. De otro lado para resistir los traumas mecánicos de la región palmo plantar, existe un equipo de proteínas altamente especializadas que son las queratinas⁽⁹⁾. Éstas son un grupo de proteínas que forman el citoesqueleto de los filamentos intermedios de los queratinocitos las cuales son importantes en la integridad estructural. En la queratoderma se encuentra una excesiva producción de queratina normal o alterada de las palmas y plantas. La queratina 9 solamente se encuentra en la piel palmo plantar. Un análisis de la queratina en la queratoderma palmo plantar hereditaria mostró mutaciones en la queratina 9.⁽¹⁰⁾

Tradicionalmente han sido clasificadas tanto en forma hereditaria como adquirida^(2,3) y se distinguen una de otras en forma básica en su modo de herencia, presencia de transgredientes, co-morbilidad con otros síntomas y extensión de compromiso epidermal, llámese difusa, focal y puntata.

El primer paso que se debería incluir para obtener una etiología fundamental, y así esa manera eliminar pruebas excesivas, es hacer una historia amplia y un examen físico comprensivo, incluyendo un examen completo de la piel. Si los hallazgos son consistentes con una queratoderma hereditaria, entonces debería ser considerado una consulta genética y así poder evaluar y tratar agresivamente. Si se encuentra que los hallazgos no son pertinentes de una historia y un examen físico exhaustivo, debería tenerse presente estudios de laboratorio y radiológicos en forma sistemática y lógica.

Los factores que distinguen primariamente un grupo (hereditario) de otro (adquirido) de las QPP están dados por la edad de presentación del cuadro, una historia familiar positiva y hallazgos asociados^(1,4). Las QPPs hereditarias tienden a ocurrir tempranamente, con una huella de pedigree familiar y están asociado con síndromes bien descritos. A la inversa las QPPs adquiridas, ocurren tardíamente en la vida, sin historia positiva familiar y tienden ser atribuibles a una etiología definida. Las QPPs hereditarias

(1) Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

(2) Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central.

Recibido: 16-05-2009

Aceptado: 19-06-2009

han sido revisadas extensamente en la literatura y en 1966 Stevens et al.⁽⁵⁾, propusieron un esquema de clasificación para estos desórdenes.

Recientemente, en el 2005, Itin y Fistol⁽⁶⁾, clasificaron las QPPs hereditarias de acuerdo a un patrón de herencia y base molecular. A diferencia de la QPPs hereditarias, las formas adquiridas están poco caracterizadas y descritas; es necesario

TABLA 1:
Clasificación de las queratodermias.

CATEGORÍA	CAUSA
Queratodermia climática	
Por químicos	Arsénico
Por malnutrición	
Por fármacos	Glucano Tegafur/fluorouracilo Bleomicina Hidroxiúrea Litio Verapamilo Venlafaxina Quinacrina
Enfermedades sistémicas	Hipotiroidismo Mixedema Linfedema crónico Desórdenes circulatorios
Neoplasia paraneoplásica	Acroqueratosis Tripe palms Cáncer de esófago Cáncer de pulmón Cáncer de mama Cáncer de vejiga Cáncer de estómago Cáncer de colon Cáncer de piel Mieloma

Dermatosis	Micosis fungoides
	Síndrome de Sézary
	Psoriasis
	Queratodermia blenorragica
	Pitiriasis rubra pilaris
	Dermatitis atópica
	Dermatitis crónica de manos
	Liquen plano
	Liquen nitidus
	Lupus eritematoso
Causas infecciosas	Virus papiloma humano
	Sífilis
	Sarna costrosa
	Tricofitosis
	Lepra
	Tuberculosis
Idiopática	

explorar sus causas. A fin de facilitar este proceso, las siguientes categorías pueden ser consideradas desde un punto de vista clínico: queratodermia idiopática, climática, relacionada a drogas, asociada a malignidad, relacionada a dermatosis e infecciones⁽¹³⁾ (Tabla 1)

Histológicamente, la hiperqueratosis se refiere a un incremento en el grosor del estrato córneo es uno de los hallazgos histopatológicos cardinales de las QPPs adquiridas⁽⁷⁾. En general, las queratodermias son histológicamente no específicas, con marcada hiperqueratosis del estrato córneo siendo el hallazgo más relevante, con presencia variable de hallazgos: acantosis epidermal, paraqueratosis, hiperplasia del estrato espinoso y granular e infiltrado perivascular de células inflamatorias crónicas^(7,12).

En términos de tratamiento, los resultados más satisfactorios ocurren cuando la etiología

principal es diagnosticada y tratada. Si la etiología no es tan evidente, entonces la terapia ocasional conservadora incluye queratolíticos tópicos (urea, ácido salicílico, ácido láctico), debridamiento físico a repetición, retinoides

TABLA 2: Clasificación de las queratodermias palmoplantares

I.- QPP HEREDITARIA	1. QPP DIFUSA	QPP EPIDERMOLITICA QPP NO EPIDERMOLITICA MAL DE MELEDA QPP TRANSGREDIENS Y PROGREDIENS QPP DIFUSA CON CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS QPP MUTILANTE SIND. DE HURIEZ DISPLASIA ECTODERMICA HIDROTICA SIND. DE OLMSTED QPPNE DIFUSA CON SORDERA NEUROSENSORIAL SIND. DE PAVILON-LEFEVRE QPPNE DIFUSA CON PELO LANOSO Y MIOCARDIOPATIA
	2. FOCAL	2. QPP FOCAL A. QPP AISLADA QPP ESTRIADA, AREATA QPP FOCAL NO EPIDERMOLITICA QPP DE WACHETERS QPP ESTRIADA B. CALLOSIDADES DOLOROSAS HEREDITARIAS QPP NUMULAR QPP FOCAL EPIDERMOLITICA
	3. PUNTEADO	QPP FOCAL CON CARACTERISTICAS ASOCIADAS SIND. DE HOWELL-EVANS SIND. DE RICHNER-HANHART PAQUIONIQUIA CONGENITA QPPNE ESTRIADA CON PELO

II. QPP ADQUIRIDA	LANOSO Y MIOCARDIOPATIA DILATADA
	3. TIPO PUNTEADO QPP PUNTEADO(QPPP) ACROQUERATOELASTOSIS E HIPERQUERATOSIS FOCAL ACRAL
	QUERATODERMIA CLIMATÉRICA QUERATODERMA MIXEDEMA QUERATODERMIA PALMO PLANTAR ARSENICAL QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR PARANEOPLASICA TYLOSIS SÍNDROME DE REITER Y QUERATODERMIA PALMOPLANTAR

tópicos, psoralenos tópicos más UVA, y corticoides tópicos. El etretinato y la acitretina también han mostrado algunos éxitos como tratamientos alternativos en casos recalcitrantes. En el futuro, a medida que aumenta el conocimiento de las mutaciones genéticas asociadas con síndromes clínicos específicos, se podrá clasificar las queratodermias según su patología molecular (Tabla 2).

HISTORIA

En 1880, Thost describió una familia QPP difusa no transgrediens⁽¹⁴⁾. Posteriormente, Unna describió un tipo de QPP autosómica dominante clínicamente idéntica en dos familias⁽¹⁵⁾. En 1990 Küster y col.⁽¹⁶⁾ revisaron la familia descrita por Thost y hallaron los rasgos histológicos de la hiperqueratosis epidermolítica característica de la QPP tipo Vörner. Después de que se describieran mutaciones de la K9 en la QPP epidermolítica⁽¹⁷⁾, se han encontrado mutaciones idénticas en los descendientes de la familia estudiada por Thost. Estos

hallazgos cuestionan la antigua creencia de que el tipo no epidermolítico era la forma más frecuente de QPP, ya que pueden precisarse múltiples biopsias para demostrar la presencia de los hallazgos característicos de la hiperqueratosis epidermolítica.

EPIDEMIOLOGÍA

En muchos países la queratodermia hereditaria es un desorden cutáneo relativamente común.

La QPP no epidermolítica en la zona Norte de Suecia (Norrbotten) tiene una tasa de prevalencia de 3-3.5/1000 personas. La incidencia de la QPP epidermolítica en la población Norte de Irlanda fue estimada en 1/23000. En el Sur de la India la tasa de prevalencia fue de 5.2/10000. El síndrome de Unna-Thost fue el más común con 38.7% de casos y su prevalencia fue de 1/6000, seguido de la enfermedad de Greither (22.9%) y otras tales como la enfermedad de Wohwinkel, la queratodermia puntata idiopática y las ictiosis vulgares asociadas a la QPP⁽¹⁸⁾. No es raro que la QPP formen

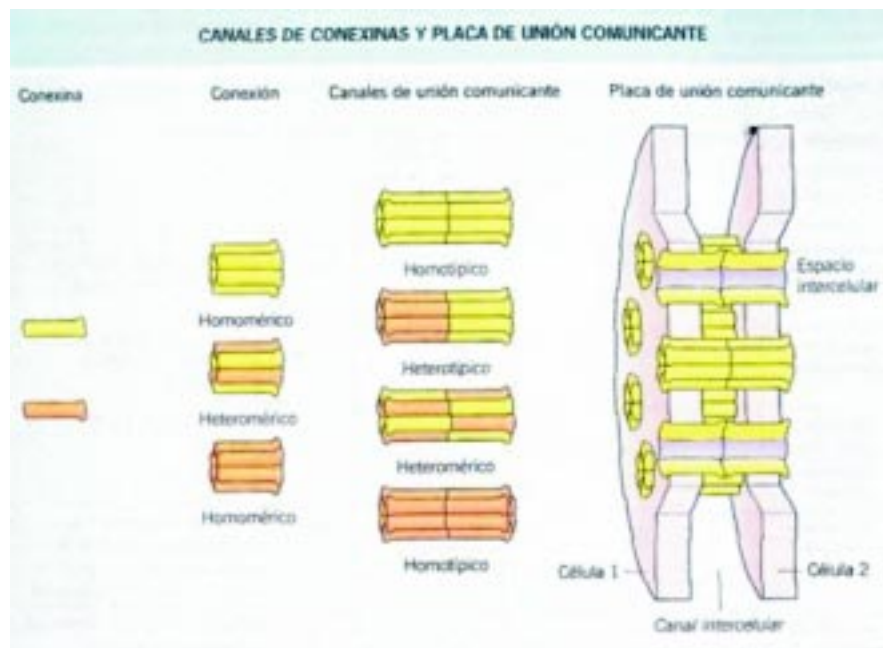
parte del complejo síndrome genético. Las QPP genéticas de las palmas y plantas muestran un gran espectro de manifestaciones clínicas.

ETIOPATOGENIA

El progreso en el conocimiento de las queratinas, así como de las estructuras del citoesqueleto del queratinocito y de la importancia de las uniones comunicantes y de las conexinas, expresa un mayor alcance en el entendimiento de la complejidad de muchos de estos trastornos.

Las queratinas son proteínas heteropoliméricas que forman el citoesqueleto de los filamentos intermedios de los queratinocitos y se asocian directamente con varias estructuras subcelulares, entre ellas desmosomas, hemidesmosomas y proteínas de la cubierta celular queratinizada. Están constituidas por un dominio alfa helicoidal central de aproximadamente de 310 aminoácidos.

Las conexinas son proteínas principales de las uniones comunicantes y se encuentran



implicadas en la comunicación intercelular. (Figura 1)

Los genes que codifican las queratinas se localizan en dos grupos compactos en los cromosomas 17q (queratinas tipo I) y 12q (queratinas tipo II). Las queratinas poseen una estructura molecular básica común a todos los filamentos intermedios. Las queratinas tipo I ó ácida, incluyen desde la K9 hasta la K20, y la tipo II o básica, incluyen desde la K1 hasta la K8. Cada queratina tipo I tiene una pareja de queratina tipo II con la que se empareja de un modo específico según el tejido y la diferenciación. La K5 se empareja con la K14 y se expresa en los queratinocitos basales de la epidermis y de los epitelios estratificados. La k16 lo hace con la k6_a y se expresa en la piel palmoplantar, mucosas y anejos epidérmicos. La k17 se empareja con la k6_b y se expresa en los anejos epidérmicos y en la parte inferior de las crestas epidérmicas primarias profundas de las palmas y plantas. La Queratina 9 se expresa en grandes cantidades sólo en la epidermis palmoplantar. La queratina 9 sólo se encuentra en la piel palmoplantar y un análisis de la queratina de la queratodermia palmoplantar epidermolítica hereditaria, mostró mutaciones en la queratina 9.⁽¹⁹⁾ La ictiosis bullosa epidermolítica generalizada con mutación en la queratina 1, está caracterizada por una marcada queratodermia palmoplantar; mientras que la ictiosis epidermolítica con mutación en la queratina 10, carece de queratosis palmoplantar. La mutaciones en la queratina 1 se han estudiado en pacientes con queratodermias epidermolítica y no epidermolítica. Las correlaciones genotipo/fenotipo mostraron que las queratodermias inducidas por las mutaciones en que queratina 1 son ligeras en comparación con las queratodermias con mutaciones en las queratina 9. Por otro lado juegan roles importantes en la patogenia de

la QPP (sobre todo la hereditaria), los desmosomas en función de sus componentes, las desmogleínas (Dsg) y las desmocollinas (Dsc), pertenecen a la superfamilia de las cadherinas. Cada uno de estas glucoproteínas presentan tres isoformas distintas (Dsg-1 a 3 y Dsc- 1 a 3 correspondiendo a diferentes genes y por lo tanto se expresan de un modo específico según la célula y la diferenciación⁽²⁰⁾.

No solamente tienen importancia en la patogenia de la QPP lo mencionado anteriormente; también intervienen otras estructuras subcelulares como placoglobina (un miembro de la familia de las cateninas) que se une directamente a la porción N – terminal de la proteína de las plaquinas, la desmoplaquina. Se ha demostrado que la queratodermia palmoplantar estriada se debe a mutaciones en el gen que codifica la Dsg-1, mientras que las mutaciones en los genes de la placoglobina y de la desmoplaquina conducen a dos formas diferentes de QPP con pelo lanoso y miocardiopatías⁽²¹⁾.

Las uniones comunicantes son canales transmembrana especializados que conectan el citoplasma de células vecinas. Cada canal de unión comunicante está compuesto por proteínas integrales de membrana denominadas conexas (Cx); éstas presentan una distribución distinta en los tejidos del cuerpo y el patrón de expresión en la piel es específico. La enfermedad de Charcot – Marie – Tooth fue el primer trastorno humano que demostró deberse a una mutación en el gen de una conexina (Cx32). En la actualidad se sabe que mutaciones en el gen que codifica la Cx26 representan la causa aislada más importante de sordera no sindrómica⁽²²⁾. No sólo es la presencia de hipoacusia, sino también los trastornos de las conexas pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas que afectan a la piel,

anejos y al sistema nervioso periférico. En pacientes con síndrome de Vohwinkel asociado con sordera se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la Cx26.⁽²³⁾

Los defectos genéticos descritos conducen a diferentes tipos de QPP encondados a una variedad de proteínas las cuales están comprometidas en estructuras celulares internas tales como las queratinas, la producción de la cubierta cornificada (loricina, transglutaminasa), molécula de cohesión (desmosomas), comunicación intercelular especialmente las conexinas y por el signo de transducción transmembrana (catepsina-C).⁽²⁴⁾

La identificación y el mapeo de genes que son importantes para QPP, revelan nuevas ideas en las interacciones biológicas de los componentes estructurales en la epidermis palmoplantar. En el futuro, una clasificación genético molecular de las queratodermias por las funciones genéticas reemplazará a los esquemas de clasificación tradicional.⁽²⁵⁾

ASPECTOS CLÍNICOS

Se ha hecho varios intentos de clasificar a las queratodermias pero ninguno ha sido del todo satisfactorio. Sin embargo, se ha intentado una clasificación sencilla que permite una división de las queratodermias en tres grandes tipos basados en la morfología y en la distribución de la QPP, más aún se tiene en cuenta las enfermedades asociadas cutáneas y no cutáneas.⁽²⁶⁾

I. QUERATODERMIA PALMO PLANTAR HEREDITARIA

QUERATODERMIA PALMO PLANTAR HEREDITARIA DIFUSA

Las características clínicas de la QPPE y la de la QPPNE son idénticas. La piel palmoplantar está en principio roja. Entonces

aparece una hiperqueratosis gruesa, amarillenta, que se extiende a lo largo de las caras laterales de las manos y los pies. La superficie puede ser suave y cética o irregular y verrucosa. El trastorno puede estar presente en los primeros meses de vida, aunque habitualmente se observa bien desarrollado a los 3-4 años de edad. Ambos tipos no son transgrediens, con una clara demarcación de las lesiones en las muñecas y sin tendencia a afectar las superficies extensoras. El borde de la hiperqueratosis es eritematoso. (Figura 2)

Los pacientes de mal de Meleda comienzan con engrosamiento palmar y plantar con un borde eritematoso precozmente tras el nacimiento. Esta enfermedad es progresiva y transgrediens, con lesiones presentes en las caras dorsales de las manos y de los pies, así como en los codos y rodillas. La hiperhidrosis grave asociada con mal olor es característica de esta QPP, y a menudo se complica con fisuración e infecciones secundarias fúngicas o bacterianas. Las lesiones periorificiales se parecen a las observadas en el Síndrome de Olmsted. Son frecuentes las uñas engrosadas con coiloniquia o hiperqueratosis subüngueal y suelen aparecer bandas de constricción en los dedos.

La QPPE se caracteriza por los hallazgos histológicos de la hiperqueratosis epidermolítica. Se observa un agrupamiento de tono filamentos que lleva la vacualización perinuclear, así como a grandes gránulos de queratohialina con degeneración celular resultante en los estratos espinoso y granuloso. Ocasionalmente se observa la formación de ampollas. La QPPNE muestra alteraciones no específicas con ortohiperqueratosis, acantosis y reducción o engrosamiento del estrato celular granuloso. Desde el punto de vista histológico, el mal de Meleda muestra ortohiperqueratosis con un estrato granuloso normal.

QUERATODERMIA DIFUSA CON CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

QPP MUTILANTE

Vohwinkel describió por primera vez este trastorno autonómico dominante en 1929. Empieza en el primer año de vida; afecta palmas y plantas, adoptando una distribución en forma de panal. Se acompaña de contractura en flexión y bandas constrictivas de los dedos que producen autoamputación. Sobre los nudillos de los dedos de las manos y de los pies aparecen queratosis peculiares en forma de estrella de mar, características de este trastorno. En muchos pacientes se observa una pérdida auditiva. La histología muestra hiperqueratosis, acantosis y en estrato celular granuloso engrosado con retención de núcleos en el estrato córneo. Existe mutación en el gen Cx26.

SÍNDROME DE HURIEZ

Un síndrome con un patrón de herencia autosómico dominante con esclerodactilia. Se presenta en el instante del nacimiento; se aprecia una piel roja y atrófica en el dorso de las manos y los pies. Con el tiempo pueden presentar alteraciones ungueales. Tienen mayor riesgo de presentar alrededor de la 3ª y 4ª décadas de la vida, carcinoma de células escamosas en la piel atrófica. También se han descrito asociaciones con cáncer intestinal. (Figura 3)

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIDRÓTICA (SÍNDROME DE CLOUSTON)

Es una displasia ectodérmica autosómica dominante en la que aparece una queratodermia palmoplantar difusa junto con hipotricosis y distrofia ungueal. La queratodermia de palmas y plantas se desarrolla en un principio sobre puntos de presión y luego aumenta con la edad. Existe

retardo mental, en el crecimiento, alteraciones oculares y esqueléticas. Puede presentarse sordera neurosensorial. Se reportaron casos en que se desarrollaron carcinomas de células escamosas a nivel ungueal y palmar. Histológicamente existe disminución de unidades pilosebáceas, que son pequeñas y superficiales. Los folículos pilosos están dilatados y repletos de queratina. Hay hiperqueratosis de la mucosa bucal. La mutación en el gen Cx30 interfiere en la función normal de las células epiteliales al alterar su comunicación intercelular.¹⁷

SÍNDROME DE OLMSTED

En el primer año de vida aparecen placas eritematosas hiperqueratósicas bien definidas en la región perioral, y a menudo en las regiones inguinal y perigenital. Puede llegar a deformidades severas en flexión y constricción de los dedos. A veces puede aparecer autoamputación. Se sugiere una expresión anómala de las queratinas 5 y 14.¹⁸

QPPNE CON SORDERA NEUROSENSORIAL

Enfermedad autonómica dominante, con inicio en el primer año de vida o entre los 5 y los 8 años. Al principio es focal con aspecto en empedrado. La sordera neurosensorial es progresiva. Se desarrollan pápulas hiperqueratósicas en el dorso de los dedos y sobre las almohadillas de los nudillos. La extensión es variable. Podrían sufrir mutaciones en el gen que codifica la Cx26 y también estaría asociada con una mutación en el ADN mitocondrial.

SÍNDROME DE PAPILLON – LEFÈVRE

Síndrome heredado de forma autonómica recesiva, se caracteriza por QPP difusa, transgrediens asociada con periodontitis destructiva y pérdida prematura de dientes.

En las extremidades pueden verse lesiones psoriasiformes descamativas. La hipohidrosis, el principal problema para estos pacientes permanece constante. Existe mutaciones en el gen de la Catepsina C en el cromosoma 11q 14. La Catepsina C es un activador fisiológico de serinoproteasas que se encuentran en células inmunitarias e inflamatorias vitales para las defensas del cuerpo. Las mutaciones interrumpen la función de esta enzima.¹⁹. (Figura 4)

QPPNE DIFUSA CON PELO LANOSO Y MIOCARDIOPATÍA (ENFERMEDAD DE NAXOS)

Protonarios y cols ²⁰ describieron un síndrome prevalente en la isla griega Naxos, que presentaba un patrón de herencia autonómico recesivo y se caracterizaba por miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. QPPNE y pelo lanoso, está localizado en el cromosoma 17q 21. Aparece en los puntos de presión palmares en el primer año de vida; es focal en las palmas de trabajadores manuales, las lesiones hiperqueratósicas son dolorosas y se presentan a nivel de las articulaciones interfalángicas. Otras alteraciones cutáneas: acantosis nigricans, xerosis difusa, hiperhidrosis. El cabello es lanudo y pelo corto y escaso en las cejas, pestañas, barba, axilas y pubis.

QUERATODERMIA PALMO – PLANTAR FOCAL

QUERATODERMIA PP AISLADA

QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR ESTRIATA ET AREATA (TIPO BRUNAUER-FUHS) O QPP FOCAL NO EPIDERMOLÍTICA O QPP DE WACHTER O QPP ESTRIADA

Es una genodermatosis autosómica

dominante. descrita por Brunauer y Fuhs. Las lesiones suelen iniciar durante la pubertad en forma de placas lineales hiperqueratósicas, en las palmas aparecen en las zonas de presión con una distribución característica que sigue las líneas de los tendones flexores de los dedos y confluyen en la eminencia hipotenar. En las plantas, las lesiones se presentan en forma de islotes, afectando las zonas de apoyo estando en clara relación con la actividad ocupacional del paciente.

La histopatología muestra una hiperqueratosis ortoqueratósica con hipergranulosis y discreta acantosis. Los estudios con microscopía electrónica demuestran la presencia de tres tipos de gránulos en el estrato granuloso: un primer tipo con una densidad equivalente a la periferia del núcleo; un segundo tipo, en contacto con el primero, de densidad parecida a los gránulos de queratohialina; y un tercer tipo de baja densidad, formado por un material granular ocasionalmente entrecruzado con tonofibrillas. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos anticitoqueratinas, sugiere la existencia de una hiperplasia de células basales como mecanismo patogénico de las lesiones.

Se han descrito algunas asociaciones como papilomatosis en mucosa bucal y opacidades corneales, pili torti, hipohidrosis e hipoacusia. En la etiopatogenia, aparte del factor hereditario, interviene el factor traumático que determina la intensidad de las lesiones.²⁷

CALLOSIDADES DOLOROSAS HEREDITARIAS

QPP NUMULAR o QPP FOCAL EPIDERMOLÍTICA

Las áreas de queratodermia aparecen como lesiones circulares en puntos de fricción y presión de la superficie plantar o como

lesiones lineales (estriadas) en palmas y dedos de manos. Se hereda en forma autosómica dominante. Se relacionó con los genes de desmocolina y desmogleina en el cromosoma 18q12.1. Los traumatismos asociados con fricción por trabajos manuales aumentan las lesiones.²⁸

QUERATODERMIA PALMO PLANTAR FOCAL CON CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

SÍNDROME DE HOWELL – EVANS

Es un trastorno autosómico dominante que se ha descrito en diversas familias a lo largo de muchas generaciones. Se diferencian dos tipos, tipo A, con un comienzo tardío de la QPP y un mayor riesgo de carcinoma de esófago y de tipo B de comienzo temprano y de evolución benigna. Con frecuencia se observa queratosis pilaris, piel seca y leucoqueratosis oral. El carcinoma de esófago se desarrolla durante la quinta década en los pacientes afectados. El gen responsable se ha localizado en una pequeña región del cromosoma 17q25 distal al grupo de genes de las queratinas. Se ha demostrado que la pérdida de heterocigosidad de este gen da varios cánceres humanos, lo que sugiere que actúa como gen supresor de tumores.³³

SÍNDROME DE RICHER – HANHART

Este síndrome es un infrecuente trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la tirosina descrito en algunas familias de origen italiano. En el primer año de vida suele aparecer fotofobia y ulceraciones corneales dendríticas. Con la lámpara de hendidura se observa el depósito de cristales de tirosina y los niveles de suero y orina son elevados. Las placas hiperqueratósicas focales, dolorosas en palmas y plantas representan un hallazgo cutáneo característico que suelen aparecer durante la primera infancia o

retrasarse hasta la adolescencia. Se llegan a observar ampollas e hiperhidrosis, si no se trata al paciente con una dieta especial puede llegar a el retardo mental progresivo. Las biopsias de las lesiones hiperqueratósicas son en general inespecíficas y muestran acantosis e hiperqueratosis. Sin embargo, el microscopio electrónico pone de manifiesto las agregaciones de tonos de filamentos y queratinocitos y se encuentran inclusiones de cristales de tirosina en forma de aguja.³⁴

Este síndrome está causado por mutaciones en el gen que codifica la tirosina aminotransferasa hepática (TAT) en el brazo largo del cromosoma 16, hasta la fecha se han identificado 12 mutaciones diferentes. Una dieta restrictiva en tirosina y fenilalanina hará desaparecer la queratitis y las lesiones cutáneas y podrán retrasarse.³⁵

PAQUIONIQUIA CONGÉNITA

Es una rara genodermatosis descrita por Jadassohn y Lewandowsky en 1906, caracterizada por deformidad de uñas, pudiendo existir alteraciones en la piel, mucosa oral, ojos, pelos y dientes. Es transmitida como carácter dominante, teniendo cierta predilección por el sexo masculino.

La paquioniquia congénita es una displasia ectodérmica caracterizada por una displasia ungueal hipertrofia. Se han propuesto varias clasificaciones sin que se llegue a un acuerdo. El trastorno se hereda con un rasgo autosómico dominante. Existen 2 variantes principales PC1 (tipo jadassohn-lewandowsky) y PC2 (tipo Jackson – lawler). Las uñas muestran un engrosamiento del lecho ungueal en forma de cuña debido a hiperqueratosis subungueal, esto provoca la elevación de la placa ungueal que puede ser marcada. A menudo la placa ungueal también se encuentra engrosada y puede tomar una forma de omega. La afectación

del aparato ungueal es más distal que proximal, aunque se afectan las 20 uñas, las alteraciones más prominentes son en las uñas de los pies .³¹

QPPE ESTRIADA CON PELO LANOSOS Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA

En tres familias de Ecuador se ha observado un trastorno autosómico recesivo que consiste en QPPE estriada, miocardiopatía del ventrículo izquierdo y pelo lanoso, se ha demostrado que la mutación debe ser de un gen que codifica desmoplaquina. La queratodermia aparece en la lactancia temprana, las anomalías del pelo están presentes desde el nacimiento y la cardiopatía comienza en la adolescencia. La mayoría de los pacientes también muestra queratosis liquenoide en las flexuras, queratosis folicular en los codos y rodillas y arqueamiento de las uñas. En el tronco y en las extremidades se observan máculas y ampollas que sugieren fragilidad cutánea.²⁹

TIPO PUNTEADO

QUERATODERMIA PALMO PLANTAR PUNTEADA (QPPP)

Es un desorden cutáneo caracterizado por la presencia de múltiples lesiones hiperqueratósicas, papulares, pequeñas, amarillentas, duras localizadas en palmas y/o plantas. En el estudio histopatológico se observa hiperqueratosis compacta ortoqueratótica que comprime la epidermis produciendo una depresión de la misma en forma de copa o de V, con epidermis acantótica y con hipergranulosis, dermis normal o con leve infiltrado linfocitario superficial. Se han descrito asociados con enfermedad de Darier, ictiosis vulgar, atopia, epidermolisis ampollar simple y distrófica dominante, adenocarcinoma de colon y cambios ungueales. Se han planteado la

herencia con patrón autosómico dominante o el trabajo manual fuerte como causa de la lesión. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran verruga plana, poroqueratosis palmoplantar, líquen plano palmoplantar, milium coloides, queratosis arsenicales y otras formas de queratodermias palmoplantares punctatas.²⁹

ACROQUERATOELASTOSIS E HIPERQUERATOSIS FOCAL ACRAL

La acroqueratoelastoidosis (AQ.E) es una genodermatosis autosómica dominante de aparición espontánea o familiar que se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas pequeñas, hiperqueratósicas ubicadas en el margen lateral, dorso, palmas y plantas de manos y pies, algunas de las cuales coalescen formando placas; aparecen en la infancia o adolescencia.²⁷

II. QUERATODERMIA ADQUIRIDA

Como se ha mencionado pueden clasificarse en formas congénitas y adquiridas. Las causas más frecuentes de estas últimas son:

- Asociada a SIDA
- Queratosis arsenicales
- Callosidades
- Queratodermia climatérica
- Helomas, tilomas (callos)
- Virus del papiloma humano
- Líquen plano
- Sarna noruega
- Queratodermia paraneoplásica
- Psoriasis Palmo Plantar
- Síndrome de Reiter
- Sífilis secundaria
- Tiña del pie
- Síndrome de Sézary
- Tuberculosis verrugosa cutis
- Psíquica

Describiremos algunas de las más frecuentes

QUERATODERMIA CLIMATÉRICA

Haxthausen describió por primera vez este trastorno en 1934. La hiperqueratosis comienza sobre los puntos de presión de talones en mujeres de más de 45 años. Se inicia con enrojecimiento seguido de la formación de placas hiperqueratósicas.

No existen antecedentes previos de trastornos cutáneos, A medida que la hiperqueratosis se extiende se forman fisuras y el caminar se hace doloroso; además agravan los síntomas la obesidad el uso de sandalias sin talón y el clima invernal. En el tratamiento se emplean retinoides orales a bajas dosis, estradiol tópico al 0.05% y urea al 40%.³⁶

QUERATODERMIA Y MIXEDEMA

Se han publicado dos casos de queratosis palmoplantar grave asociada con mixedema que desapareció con terapia sustitutoria tiroidea. De esto se deriva que el mixedema puede ser una causa rara de queratodermia adquirida. A veces se asocia a la queratodermia un tinte carotinémico por metabolismo insuficiente de carotenos.³²

QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR ARSENICAL

El arsénico es un metal pesado que ha mostrado tener una fuerte afinidad por los queratinocitos humanos, a niveles bajos de exposición causa alteraciones morfológicas, citotoxicidad, alteración de la integridad de las membranas celulares, daño a nivel ADN y alteración de la síntesis proteica. Recientemente se ha propuesto para el arsenicismo un mecanismo oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, los que inducirían en

personas expuestas, el desarrollo de queratosis arsenical. Se desarrolla en sitios de fricción y traumatismo, y estas queratosis arsenicales se presentan como pequeñas áreas de hiperqueratosis parecidas a granos de maíz en las palmas o plantas. Con el tiempo, las lesiones crecen, se engrosan, se hacen más numerosas y se extienden a las superficies dorsales de las manos y pies. La ulceración aparece cuando las lesiones se hacen malignas. La anatomía patológica puede mostrar alteraciones que varían entre hiperplasia benigna y atipia moderada y enfermedad de bowen franca. El periodo de latencia entre la ingesta de arsénico inorgánico y la aparición de la queratosis es de 10 a 30 años o más. Las neoplasias malignas viscerales, sobre todo el pulmón, se suelen desarrollar tras la aparición de los tumores cutáneos. En algunos pacientes solo se afectan las palmas y las plantas; estas queratosis están presentes en la gran mayoría de los pacientes con cáncer arsenical.³⁷

QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR PARANEOPLÁSICA

Un gran número de neoplasias se ha asociado a diferentes tipos de queratodermias. Las palmas callosas se consideran como una queratodermia palmo-plantar adquirida y casi siempre se encuentra asociada a cáncer, usualmente de estómago o pulmón.

El prototipo de las queratodermias palmo-plantares hereditarias asociadas a cáncer, es el síndrome de Howel- Evans. En 1958, Howel-Evans reportó un aumento de la incidencia del carcinoma de esófago de células escamosas en dos familias en Inglaterra con un tipo autosómico dominante hereditario de queratodermia palmo-plantar, al que llamó tylosis. Clínicamente, estos

pacientes presentaban una hiperqueratosis focal, frecuentemente asociada con lesiones foliculares, como queratosis pilar o hiperqueratosis oral. Otros investigadores han descrito aumento de la incidencia de carcinomas escamocelulares en los síndromes de queratodermias palmo-plantares difusas, como el síndrome de queratitis-ictiosis-sordera, el síndrome de Huriez y la "tilosis" hereditaria.

En el síndrome de Howel- Evans se ha relacionando la "tilosis" y el cáncer esofágico con el locus 17q24. Actualmente, el mecanismo de acción de este gen es desconocido; se ha establecido la hipótesis de que puede funcionar como un supresor tumoral.³⁸

TYLOSIS

Es una enfermedad poco común autosómica recesiva que se manifiesta con queratodermia palmoplantar, leucoplaquia en mucosa oral y carcinoma epidermoide en esófago. Existen dos tipos: el de inicio tardío entre 5 a 15 años, el cual está asociado a cáncer; y el de inicio temprano durante el primer año de vida y no tiene riesgo de desarrollar cáncer. Hay un engrosamiento simétrico focal en palmas y plantas, debido a la hiperplasia del estrato córneo acompañado de fisuras dolorosas. La mucosa del esófago cursa con papilomatosis que se presenta como pequeñas protrusiones como espinas debida a la acantosis. En los primeros casos informados en la literatura el carcinoma epidermoide de esófago se presentó en 50% a los 45 años y 90% a los 65 años, se reconoce en la actualidad que la mortalidad por cáncer de esófago a la edad de 70 años es de 90%. Por lo tanto las queratodermias adquiridas difusas se han asociado con carcinoma pulmonar de mama, riñón y colon.

SÍNDROME DE REITER Y QUERATODERMIA PALMOPLANTAR

Entre un 5-10% de enfermos con infección VIH desarrollan un síndrome de Reiter a lo largo de su evolución, caracterizado por la presencia de artritis (especialmente sacroileítis), uretritis, conjuntivitis. La queratodermia blenorragica es la lesión cutánea más frecuente en el síndrome de Reiter, y afecta plantas, dorso de las manos y pies, uñas, cuero cabelludo y caras extensoras de las extremidades. Las lesiones están formadas por placas y pápulas hiperqueratósicas de base eritematosa, con zonas focales de pústulas y vesículas, parecida a la psoriasis pustulosa. El tratamiento es similar al de la psoriasis.³⁹

ASOCIADO A MALNUTRICIÓN

Fue descrita en prisioneros de campos de concentración en el Noreste de China quienes recibían dietas consistentes en maíz, vegetales verdes y mínimas proteínas animales y desarrollaban sequedad y callosidades en palmas y plantas.⁴⁰

ASOCIADO A DROGAS

Numerosas drogas han sido reportadas como causantes de QPP incluyendo litio, quinacrina, bleomicina, hidroxiurea, flupirimidina, verapamil, etc.⁴¹

Sin embargo este diagnóstico solo puede ser considerado cuando los hallazgos se resuelven al discontinuar el medicamento sospechoso.

IDIOPÁTICA

Es un diagnóstico de exclusión cuando otras causas han sido investigadas, el paciente en estos casos no tiene historia familiar de QPP y no hay evidencia de malignidad.³⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS QPP

Se debe ser acucioso en distinguir y establecer el diagnóstico diferencial con aquellas enfermedades que, además de la hiperqueratosis de palmas y plantas, presentan otras anomalías de estructuras del mismo origen embrionario ectodérmico (pelo, uñas, dientes, glándulas cutáneas y mamas, glándula pituitaria, retina y aparato auditivo). Entre ellas destacan las conocidas como displasia ectodérmica palmoplantar que incluyen cuadros clínicos como la paquioniquia congénita (con hiperqueratosis subungüal), el síndrome de Papillon-Lefèvre (con periodontitis, hiperpigmentación de mucosa oral y alteración ungueal), La displasia ectodérmica palmoplantar hidrótica (con alopecia y distrofia ungueal), la tirosinosis, la paquidermoperiostosis y la acroqueratoelastoidosis, una variante de QPP con gran variabilidad en su expresión clínica. Histológicamente, las lesiones son tan inespecíficas, que probablemente el único diagnóstico diferencial a tener en cuenta sea con el callo. En este caso, la diferencia la marca básicamente la clínica del paciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento más beneficioso de la QPP es el empleo de agentes queratolíticos asociados a retinoides orales. Ocasionalmente, los pacientes precisan tratamiento antibiótico o antimicótico dado su mayor riesgo de sobreinfección.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la QPP depende de la etiopatogenia; algunas con tratamientos simples mejoran notablemente mientras que otras son letales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold Jr. HL, Odom RB, James WD. *Andrews diseases of the skin: clinical dermatology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
2. Freedberg IM, Eisen AK, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicina*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003.
3. Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al. *Rook, Wilkinson, Ebling textbook of dermatology*. 7th ed. Malden (MA): Blackwell Science Ltd, 2004: 34, 79-107.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. New York: Mosby, 2003: 809-10.
5. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT, Spurr NK, Weissenbach J, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24: literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996;132:640-51.
6. Itin PH, Fistol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol*. 2005;23:15-22.
7. Edwards L. Diseases and disorders of the anogenitalia of females. En: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austin KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Dermatology in General Medicine*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 1999. p1577-96.
8. Stevens HP, Leigh IM. The inherited keratodermas of palms and soles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. , eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Fith Edition. Edited by Me Graw Hill. New York 1999, Volume 1, p 604.
9. Epithelial Genetics Group, Mc Lean WH. Genetic disorders of palm skin and nail. *J Anat* 2003;202:133-41.
10. Bonifas JM, Matsumura K, Chen MA, et al. Mutations of keratin 9 in two families with palmoplantar epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 1994;103:474-7.
11. Swensson O, Eady RAJ. Morphology of the keratin network in palm and sole skin: evidence for site-dependent features based on stereological analysis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:55-62.
12. Farmer ER, Hood AF. *Pathology of the skin*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1990: pp 653-4
13. Haxthausen H. Keratoderma clinicaticum. *Br J Dermatol* 1934; 46: 161-7
14. Ratnavel RC, Griffiths WA. The inherited palmoplantar keratodermas. *Br J Dermatol*. 1997;137:485-90.
15. Thost A. Über Erblicje Ichthyosis Palmaris et Plantaris Cornea. Inaugural dissertation. Heiderlberg ; 1880.
16. Unna PG. Uber das keratoma palmare et plantare heritarium. Eine studie zur kerato- Nasalogie. *Arch Dermatol Syph* (Berlin). 1883;15:231-70.
17. Küster W, Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna-Thost with type Vömer. Thost's family revisited 110 years later. *Acta Dermatol Venereol* (Stockh) 1992; 72:120-2.

18. Gulati S, Thappa DM, Gar BR, et al. Hereditary palmoplantar keratoderms in South India. *J. D. Dermatol* 1998;24:765-8.
19. Bonifas JM, Matsumura K, Chen MA. Mutations of keratin 9 in two families with palmoplantar epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 1994; 103:474-7.
20. Angst B, Marozzi C, MAgree A. The cadherin superfamily: doversotu om fpr, amd fimctopm. *J Cell Sci* 2001; 114:629-41.
21. Rickman L, Simrak D, Stevens HP, et al. N-terminal deletion in a desmosomal cadherin causes the autosomal dominant skin disease striate palmoplantar keratoderma. *Hum Mil Genet.* 1999;8:971-6.
22. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastakis A. Gene-type-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1477-84.
23. Richard G, Smith LE, Bailey RA. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Natura Genet.* 1998; 20: 366-9.
24. Kimyai-Asadi A, Kotcher Lb, Jih MH. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratoderms. *J Am Acad Dermatol* 2002;143:876-83.
25. Paller AS. The molecular bases for the palmoplantar keratoderms. *Pediatr Dermatol* 1999;16:483-6.

CORRESPONDENCIA

Dra. Lucía Bobbio Fujishimam Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Dos de Mayo.

Dirección postal: Jr Gregorio Paredes 386 - Lima 01 - Perú

Teléfono:

E-mail: isralfonso@infomed.sld.cu