

Queratodermia palmoplantar *punctata* y cáncer de mama. Reporte de un caso

Palmoplantar keratoderma *punctate* and breast cancer. Case report

Francisco Simental Lara,¹ Andrés Tirado Sánchez² y Nancy Pulido Díaz³

¹ Dermatólogo, Hospital General de Zona 29, IMSS, Ciudad de México.

² Dermatólogo, Hospital General de Zona 29, IMSS, Ciudad de México.

³ Jefa del Servicio de Dermatología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

RESUMEN

Las queratodermias palmoplantares (QPP) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un engrosamiento palmoplantar derivado de anomalías en la queratinización. La clasificación de las QPP, basada en las manifestaciones clínicas (difusa, focal, *punctata*) y en los cambios histológicos, es bastante compleja pues suele existir sobreposición entre entidades. Se han reportado casos de asociación de QPP y cáncer. Se describe un caso poco común de una paciente con QPP *punctata*, con antecedentes de cáncer de mama así como revisión de la literatura.

ABSTRACT

Palmoplantar keratoderma (PPK) are a heterogeneous group of diseases characterized by palmoplantar thickening resulting from keratinization abnormalities. The classification of the PPK, based on the clinical and histological changes (diffuse, focal, *punctate*), is quite complex because there is often overlap between entities. Cases have been reported in association of PPK and cancer. We describe the rare case of a patient with *punctate* PPK with a history of breast cancer as well as literature review described.

Introducción

Las queratodermias palmoplantares (QPP) son un grupo heterogéneo de enfermedades con gran variabilidad clínica, en el que se han descrito más de 30 subtipos. En la mayoría de las QPP se han identificado mutaciones en genes específicos que regulan la formación de queratina.¹ Kelsell mostró la falta de relación de la QPP *punctata* con el grupo de genes de las queratinas, y sugirió la existencia de otras aberraciones moleculares en proteínas estructurales distintas a las queratinas, que podrían estar implicadas en el ensamblaje y la función de los filamentos de estas últimas.² Dichas alteraciones podrían estar asociadas al desarrollo de neoplasias, sin embargo, no se han encontrado los genes ni las proteínas implicadas en la asociación QPP-cáncer.

La QPP, también conocida como queratosis *punctata* de Buschke-Fisher-Brauer tipo 1 o queratodermia palmoplantar papulosa, es una genodermatosis descrita por primera vez en 1910, con una incidencia estimada de

1.7/100 000³ y con patrón de herencia autosómica dominante. Algunos estudios en pacientes chinos han relacionado la QPP con mutaciones en los genes COL14A1 y AAGAB.^{4,6}

La edad de inicio suele ser en la adolescencia o a partir de los 20 años de edad, siendo muy rara en niños. Se caracteriza por múltiples lesiones queratósicas focales de entre 2 y 8 mm de diámetro, aunque se han descrito de hasta 20 mm,⁷ las lesiones varían de entre una hasta más de 40, con un promedio de 8.3.⁸ Comienzan como pápulas finas puntiformes, translúcidas, las cuales se transforman en opacas y verrugosas. En ocasiones, el centro queratósico central se elimina dejando una zona deprimida. En otros casos, las pápulas crecen y forman lesiones hiperqueratósicas de mayor tamaño que empeoran con el trabajo manual y pueden resultar dolorosas en las zonas de presión. No obstante, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y el diagnóstico suele ser casual.⁹

CORRESPONDENCIA

Francisco Simental Lara ■ pacosimental1@hotmail.com

Av. 510 núm. 100, Col. San Juan de Aragón, Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México.

Los datos histopatológicos incluyen hiperqueratosis compacta sin paraqueratosis con hipergranulosis, sin signos de inflamación en la dermis y sin laminilla cornoide.

El diagnóstico diferencial incluye la poroqueratosis de Mibelli, poroqueratosis *punctata*, acroqueratoelastoidosis, hiperqueratosis focal acral, *pits* palmoplantares del síndrome de nevos basocelulares, queratosis *folicularis*, otras queratodermias palmoplantares, verrugas vulgares y queratosis arsenicales.^{9,10}

El tratamiento incluye queratolíticos, retinoides tópicos, calcipotriol, etretinato, acetritina, 5-fluorouracilo en infusión intravenosa con resultados variables.¹¹ Se han publicado reportes de casos con buena respuesta con alitretinoína, este último retinoide tiene la ventaja de que requiere sólo un mes de anticoncepción después de suspenderlo, a diferencia del resto de retinoides, y es una alternativa en mujeres en edad fértil con QPP.¹²

Descripción del caso

Se trata de una paciente femenina de 63 años, originaria de la Ciudad de México, de ocupación ama de casa, quien presentaba una dermatosis diseminada que afectaba extremidades superiores a nivel de palmas y extremidades inferiores a nivel de plantas. Se constituía por pápulas queratósicas de color amarillo, de 2 mm hasta 2 cm de diámetro, que confluían en placas circulares con bordes bien definidos (figuras 1 y 2). Refirió que inició con lesiones tipo “callos” a la edad de 20 años, los cuales se fueron extendiendo progresivamente. Entre los tratamientos previos se incluían varias sesiones con crioterapia, imiquimod al 5% en crema y ácido retinoico al 0.05% en crema, con respuesta de parcial a nula.

Su madre presentaba las mismas lesiones en la región palmoplantar, pero no fueron tratadas porque eran

asintomáticas. Entre el resto de antecedentes personales patológicos la paciente cursaba con hipertensión arterial controlada con nifedipino, bronquitis crónica tratada con ketotifeno y beclometasona en aerosol, así como cáncer de mama hace 26 años tratada con cirugía y quimioterapia, actualmente estaba en observación por aparente lesión en mama contralateral. La paciente no proporcionó otros datos ya que se trataba en otra institución pública. Negó haber vivido en zonas de hidroarsenicismo o estar en contacto con arsenicales.

Los estudios de laboratorio realizados (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, examen general de orina, marcadores tumorales y radiografía de tórax) resultaron dentro de parámetros normales.

Se realizó un diagnóstico clínico de queratodermia palmoplantar, por lo que se tomó una biopsia de piel de la planta del pie izquierdo para microscopía de luz. Se reportó hiperqueratosis marcada sobre una epidermis deprimida con hipergranulosis, dermis normal. No se encontró laminilla cornoide, con diagnóstico compatible con queratodermia palmoplantar y diagnóstico final de queratodermia palmoplantar *punctata* tipo I (figura 3).

Se indicó protección de la zona a fin de disminuir traumatismos locales y se prescribió una pomada con ácido salicílico al 5% y urea al 30% durante seis meses, con leve mejoría clínica de la queratosis, aunque el dolor durante la deambulacion mejoró considerablemente.

Discusión

Existe asociación de QPP *punctata* con neoplasias, aunque esto no está bien establecido. A la fecha sólo se han publicado tres reportes de la asociación. Bennion y Patterson informan de una familia de ocho personas afectadas; dos desarrollaron adenocarcinoma de colon y una ade-



Figura 1. Pápulas queratósicas en las plantas.



Figura 2. Lesiones en las palmas.

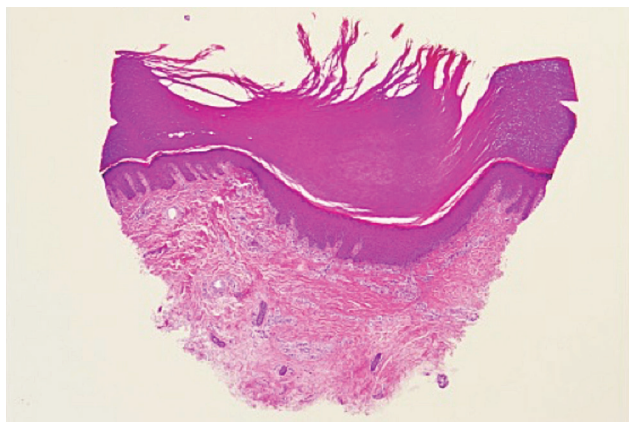


Figura 3. Cambios histopatológicos de la QPP *punctata*.

nocarcinoma de páncreas. Curiosamente, ninguno de los miembros de la familia no afectados por QPP desarrollaron cáncer de ningún tipo.¹³ Ena y colaboradores también informaron de una familia con ocho miembros afectados, uno de los cuales desarrolló adenocarcinoma de colon a los 53 años de edad.¹⁴ La significancia estadística en estos dos estudios es cuestionable debido al pequeño número de sujetos implicados. El reporte con el mayor número de casos fue publicado por Stevens y colaboradores, con seguimiento de 320 individuos pertenecientes a cuatro generaciones, en donde se encontraron 43 pacientes con QPP, de los cuales 10 desarrollaron neoplasias; éstas incluían linfoma de Hodgkin y carcinomas de riñón, mama, pancreático y adenocarcinoma de colon. Del resto de los 277 pacientes no afectados, seis de ellos desarrollaron tumores. En este estudio no se especifica cuántos casos fueron cáncer de mama.¹⁵ Otras asociaciones observadas incluyen distrofia ungueal, parálisis espástica, adoncia, artropatía HLA B27, ceguera para los colores, *ulcus* duodenal y sindactilia.

Los trastornos en la queratinización que se producen en la QPP *punctata* se podrían explicar por un defecto de los genes que intervienen en el desarrollo del epitelio y en la regulación de la expresión de la queratina, mientras que la asociación entre la QPP *punctata* y el desarrollo de tumores se justificaría por una estrecha relación entre dos mutaciones, como puede ser una mutación en genes que regulan la producción de la queratina combinada con otra mutación en genes supresores de tumores. Se cree que el descubrimiento del gen afectado podría conducir a dilucidar la posible asociación entre la QPP *punctata* y las neoplasias, además de mejorar la clasificación de este heterogéneo grupo de queratodermias.

La QPP no se considera un síndrome paraneoplásico; puesto que por ahora no existen suficientes criterios para

considerarla como tal. Su evolución no siempre es paralela a la neoplasia. No obstante, recomendamos realizar un rastreo de neoplasias en estos pacientes, si bien no existe un protocolo claramente establecido.

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en pacientes con cáncer de mama son las metástasis en piel. Las metástasis tienen apariencias clínicas variables y pueden imitar lesiones benignas. En general se ven en pacientes con enfermedad avanzada, pero puede ser la lesión de presentación.¹⁶

La incidencia global de las metástasis cutáneas es de 5.3%. El tumor más frecuente que origina metástasis en la piel es el cáncer de mama. Los principales sitios de participación extramamaria en orden de prevalencia son: pulmón, hueso, hígado, suprarrenales, cerebro, piel y riñón. El tórax es el sitio más común de metástasis en piel.¹⁷

El cáncer de mama es el más comúnmente diagnosticado en mujeres y la segunda causa de muerte en Estados Unidos, por eso creemos importante que los dermatólogos conozcan las manifestaciones cutáneas de esta patología que incluyen, además de las metástasis, otras como las queratodermias palmoplantares, que si bien no es un síndrome paraneoplásico, deberá alertar al clínico en el rastreo de posibles manifestaciones neoplásicas en los pacientes. No es posible establecer si el presente caso es un hallazgo incidental o si verdaderamente tiene relación; aunque puede ser más concomitancia. La asociación dermatosis-cáncer debe investigarse en estudios futuros.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez, J.L., Garrido, M. y Rosales, B., *Dermatología: correlación clínico-patológica*, tema 127: "Queratodermias palmoplantares", México, Editorial Médico Moderno, pp. 530-533.
- Kelsell, D.P., Stevens, H.P. y Ratnavel, R., "Genetic linkage studies in non-epidermolytic palmoplantar keratoderma: evidence for heterogeneity", *Hum Mol Genet*, 1995, 4: 1021-1025.
- Buschke, A. y Fischer, W., "Keratoderma maculosa disseminata symmetrica palmaris and plantaris", *Ikongraphia Dermatologica*, 1910, 5: 183-192.
- Eytan, O., Sarig, O., Israeli, S. et al., "A novel splice-site mutation in the AAGAB gene segregates with hereditary punctate palmoplantar keratoderma and congenital dysplasia of the hip in a large family", *Clin Exp Dermatol*, 2013, 39 (2): 182-186.
- Guo, B.R., Zhang, X., Chen, G. et al., "Exome sequencing identifies a COL14A1 mutation in a large Chinese pedigree with punctate palmoplantar keratoderma", *J Med Genet*, 2012, 49 (9): 563-568.
- Cui, H.Z., Gao, M., Wang, W. et al., "Six mutations in AAGAB confirm its pathogenic role in Chinese punctate palmoplantar keratoderma patients", *J Invest Dermatol*, 2013, 133 (11): 2631-2634.
- Kong, L.T., Harford, R. y O'Neill, J.T., "Keratosis punctata palmoplantaris controlled with topical retinoids: a case report and review of the literature", *Cutis*, 2004, 74: 173-179.
- Rustad, O. y Vance, J.C., "Punctate keratosis of the palms and soles and keratotic pits of the palmar creases", *J Am Acad dermatol*, 1990, 22: 468-476.

9. Mallo, S, Bernal, A. y Fernández-Canedo, I, "Queratodermia palmo-plantar *punctata* autosómica dominante", *Actas Dermosifiliogr*, 2006, 97 (2): 136-138.
10. Kinsley-Scott, T.R, Young, J.R. III y Meffert, J.J, "Keratosis punctata of the instep", *Cutis*, 2003, 72: 451-452.
11. Judge, M.R, McLean, W.H. y Munro, C.S, *Disorders of keratinization*, 8ª ed., Londres, Wiley-Blackwell, 2010, 1:19:113-19:112.
12. Raone, B, Raboni, R. y Patrizi, A, "Alitretinoin: a new treatment option for hereditary punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer syndrome)", *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71 (2).
13. Bennion, S.D. y Patterson, J.W, "Keratosis punctata palmaris et plantaris and adenocarcinoma of the colon, a posible familial association of punctate keratoderma and gastrointestinal malignancy", *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10: 587-591.
14. Ena, P, Cottoni, F. y Cerimele, D, "Associazione della cheratodermia palmo-plantare punctata con altre condizioni morbose (canizie precoce, carcinoma del colon)", *G Ital Dermatol Venereol*, 1986, 121: 45-54.
15. Stevens, H.P, Kelsell, D.P. y Leigh, I.M, "Punctate palmoplantar keratoderma and malignancy in a four-generation family", *Br J Dermatol*, 1996, 134: 720-726.
16. Sariya, D, Ruth, K, Adams-McDonnell, R. *et al*, "Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center", *Arch Dermatol*, 2007, 143: 613-620.
17. Krathen, R.A, Orengo, I.F. y Rosen, T, "Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data", *South Med J*, 2003, 96: 164-167.