

Síndrome de descamación de la piel acral: presentación de un caso y revisión bibliográfica



Acral Peeling Skin Syndrome: A Case Report and Literature Review

Sra. Directora:

El síndrome de descamación de la piel acral (acral peeling skin syndrome [APSS]) es un síndrome de herencia autosómica dominante, causado por la alteración del gen *TG5*, responsable de la producción de la transglutaminasa 5 (TG5)¹. Se presenta desde el nacimiento o la primera infancia, con la formación de ampollas y ulterior descamación localizadas a nivel de las palmas y las plantas. La mayoría de las veces cursa con una clínica poco o nada limitante lo que, unido a su baja incidencia, hace que esté infradiagnosticado o mal diagnosticado como epidermolísis ampollosa simple, con la que comparte algunas características².

Se presenta el caso de un niño de 3 años de edad con un cuadro consistente en la formación de ampollas y ulterior descamación de palmas y plantas y, en menor medida, de dorso de manos y pies desde los 6 meses de edad. Los episodios eran asintomáticos y se repetían con una frecuencia de una o 2 veces al mes, empeorando con la humedad. En el examen físico, el paciente presentaba ampollas tensas y flácidas en zonas de presión, junto con descamación de las palmas y de las plantas (figs. 1 y 2), y áreas eritematosas en resolución. El resto de la piel y las mucosas eran normales. La biopsia cutánea demostró una discreta separación entre las capas granulosa y córnea, sin inflamación (fig. 3). En el estrato córneo, las capas celulares intermedias localizadas por encima del punto de clivaje presentaban un aspecto desestructurado, con células grandes y redondeadas. Los datos clínicos y anatomopatológicos eran compatibles con el diagnóstico de APSS. El estudio genético confirmó esta hipótesis al presentar el paciente 2 mutaciones del gen *TG5*, ambas en homocigosis: una patogénica (p.G113C) y un polimorfismo (p.T109H) frecuentemente asociado a la anterior.

El APSS pertenece al grupo de los síndromes de descamación cutánea (PSS), dentro de los cuales se puede diferenciar una forma acral localizada (APSS) y otra generalizada³⁻⁵. La primera vez que se acuñó el APSS como una entidad propia fue en 1982, en la descripción de Levy y Goldsmith⁶. Desde

entonces han sido varias las descripciones de casos clínicos y series de casos clínicos de este síndrome (tabla 1), que se caracteriza por la formación de ampollas y por la descamación superficial de la piel de las plantas y las palmas, dejando un eritema residual indoloro y posterior curación sin cicatrices. Los síntomas empeoran con la humedad y con factores físicos como traumatismos o fricciones. En general, es asintomático o causa síntomas leves. El APSS presenta, además, varias características histopatológicas. La fundamental es la separación entre la capa granulosa y la córnea. Otro dato frecuente es la existencia, dentro del estrato córneo por encima del punto de separación con la granulosa, de varias capas celulares de aspecto atípico, con células grandes, redondeadas, más claras, de aspecto edematoso, y menos compactadas. Con microscopía electrónica puede apreciarse mejor la separación entre los corneocitos a estos niveles, con fragmentación de los filamentos de queratina^{7,8}.

El mecanismo genético subyacente fue elucidado por Cassidy et al. en 2005¹ al identificar la mutación responsable del síndrome en el gen *TG5*, localizado en el 15q15. Este gen codifica una proteína, la TG5, cuya función está alterada en los pacientes que padecen este síndrome.

La TG5 se expresa en la capa córnea y es responsable de la formación de enlaces cruzados entre proteínas clave en el proceso de cornificación (loricrina, involucrina, filagrina, entre otras), siendo así indispensable para el mantenimiento de una capa córnea íntegra^{1,4,8}. Cuando se analiza la piel sana de individuos afectados de APSS, se comprueba que la mutación no es exclusiva de la piel acral, pero se postula que el resto de transglutaminasas presentes en la piel en diferentes proporciones según la localización son suficientes para llevar a cabo el proceso de cornificación. Esta acción abolida de la TG5 no estaría compensada en las palmas y las plantas, donde la capa córnea es mayor y está sometida a mayores presiones⁹.

Se describen 2 mutaciones que, en homocigosis, se relacionan con el síndrome. La primera de ellas es la mutación G113C, que da lugar a una abolición completa de la función de la TG5. La otra es la T109M, que no es patogénica en sí, sino que se trata de un polimorfismo localizado en el mismo alelo, y que con frecuencia se encuentra asociada a la primera. Esta combinación se ha descrito en varios pacientes del norte y centro de Europa, y se postula que es el resultado de un fenómeno fundador en la población europea. Recientemente se han descrito 59 casos con 15 mutaciones nuevas que afectan a la TG5¹⁰, así como una mutación a nivel de la

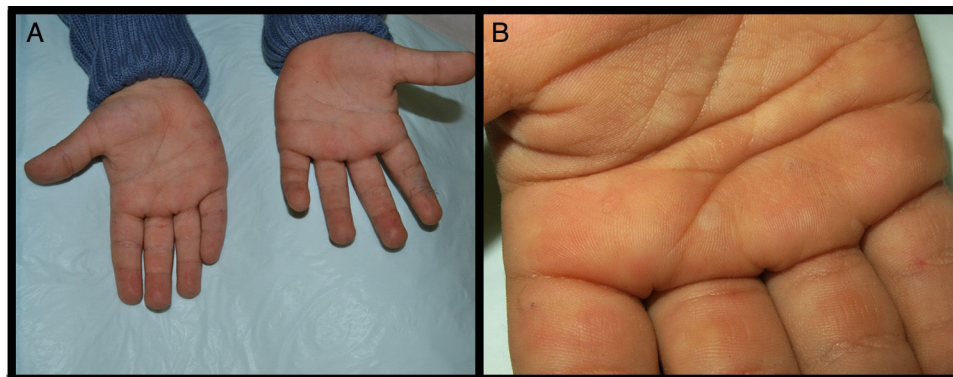


Figura 1 Ampollas y áreas eritematosas en las palmas de las manos. A: Visión general. B: Detalle de las lesiones.

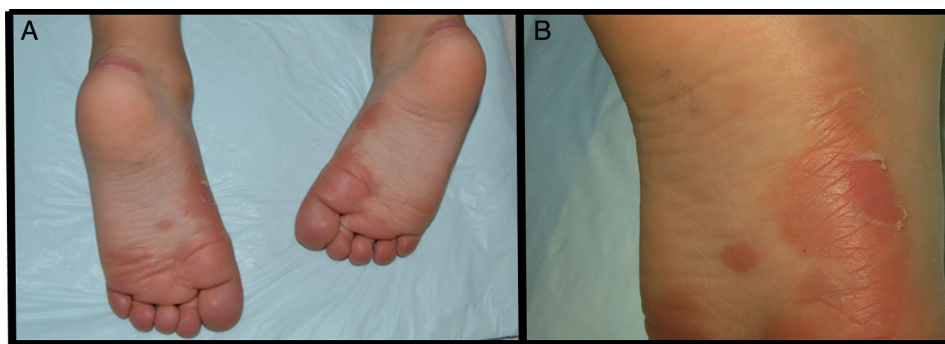


Figura 2 Ampollas y descamación en las plantas de los pies y en áreas de presión. A: Visión general. B: Detalle de las lesiones.

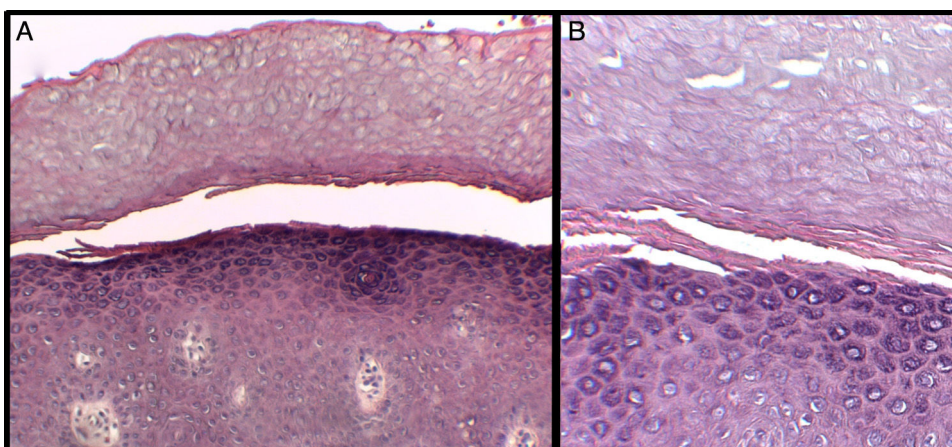


Figura 3 A) Separación de la epidermis entre las capas córnea y granulosa (hematoxilina-eosina $\times 10$). B) Detalle a mayor aumento. Obsérvese el aspecto de la capa córnea por encima del punto de separación, con células grandes y redondeadas (hematoxilina-eosina $\times 20$).

Tabla 1 Resumen de los datos más relevantes de los casos de APSS publicados hasta la fecha

Nacionalidades descritas	Alemania, Reino Unido, Países Bajos, Polonia, Italia, España, Rusia, Hungría, Eslovaquia, Finlandia, Suecia, este de África, Túnez, Oriente Medio, Marruecos y Jordania
Edad de inicio de los síntomas	Desde el nacimiento hasta los 11 años
Edad en el momento del diagnóstico	Desde uno a 47 años
Signos más frecuentes	Ampollas y descamación de palmas y plantas, y dorso de manos y pies
Factores agravantes	Humedad, sudor, calor, fricción y traumatismos
Mutaciones más frecuentemente descritas	p. [Gly113Cys]; [Gly113Cys] p. [Gly113Cys] en heterocigosis p. [Met1Thr]; [Met1Thr] p. [Lys445Asn]; [Lys445Asn] p. [Val273Met]; [Val273Met] p. [Thr109His]; [Thr109His]

APSS: acral peeling skin syndrome.

proteína cistatina A, cuya alteración también daría lugar a una clínica de APSS.

El tratamiento es sintomático, con emolientes y medidas destinadas a disminuir la maceración y los traumatismos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Javier Cañueto Álvarez del Departamento de Dermatología de la Universidad de Salamanca, a Rogelio González Sarmiento y a Elena Bueno Martínez del Departamento de Medicina Molecular de la Universidad de Salamanca y a Luis Carlos Sáez Martín del Departamento de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Bibliografía

- Cassidy AJ, van Steensel M, Steijlen PM, van Geel M, van der Velden J, Morley SM, et al. A homozygous missense mutation in TGM5 abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;77:909–17.
- Kiritsi D, Cosgarea J, Franzke CW, Schumann H, Oji V, Kohlase J, et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1741–6.
- Cabral RM, Kurban M, Wajid M, Shimomura Y, Petukhova L, Christiano AM. Whole-exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome. *Genomics.* 2012;99:202–8.
- Bowden PE. Peeling skin syndrome: Genetic defects in late terminal differentiation of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:561–4.
- Israeli S, Zamir H, Sarig O, Bergman R, Sprecher E. Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in CDSN encoding corneodermosin. *J Invest Dermatol.* 2011;131:779–81.
- Levy SB, Goldsmith LA. The peeling skin syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:606–13.
- Kiprono SK, Chaula BM, Naafs B, Masenga JE. Acral peeling skin syndrome in two East-African siblings: Case report. *BMC Dermatol.* 2012;12:2.
- Pavlovic S, Krunic AL, Bulj TK, Medenica MM, Fong K, Arita K, et al. Acral peeling skin syndrome: A clinically an genetically heterogeneous disorder. *Pediatric Dermatol.* 2012;29:258–63.
- Pigors M, Kiritsi D, Cobzaru C, Schwieger-Briel A, Suárez J, Faletra F, et al. TGM5 mutations impact epidermal differentiation in acral peeling skin syndrome. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2422–9.
- Szczecinska W, Nesteruk D, Wertheim-Tysarowska K, Grrenblatt DT, Baty D, Browne F, et al. Under-recognition of acral peeling skin syndrome: 59 new cases with 15 novel mutations. *Br J Dermatol.* 2014;171:1206–10.

J. Ruiz Rivero^{a,*}, M. Campos Dominguez^a, V. Parra Blanco^b y R. Suárez Fernández^a

^a Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juncalrr@gmail.com (J. Ruiz Rivero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.03.006>

Recurrent episodes of periorbital edema in an elderly woman



Edema recidivante periorbitario en una anciana

Sra. Directora

An 81-year-old woman was referred for an edematous, erythematous plaque that had arisen 48 h earlier in the right periorbital region and on the ipsilateral side of the face. The lesions, present on both cheeks, initially had a papular-vesicular appearance, but they subsequently increased in size and became firm and tender and evolved rapidly into edematous plaques. The patient reported pruritus and fever of 38 °C. There was no history of insect bite, trauma, foreign travel, or gastrointestinal problems in the previous months. The patient was not taking any regular medication, including topical medication, at the time of onset of the lesions, nor did she use cosmetic preparations or contact lenses.

Three years earlier she had attended the infectious diseases department with a sore, pruritic erythematous plaque affecting the whole left side of the face, associated with fever. Antimicrobial therapy with intravenous amoxicillin plus clavulanic acid had been administered and the lesion resolved within a week, without scarring. A diagnosis of a probable acute bacterial cellulitis had been made. There was no other medical history of note and her family history was unremarkable.

On physical examination, the patient had a healthy appearance, was afebrile, and presented a tender,



Figure 1 Edematous plaque on the right periorbital area.

infiltrated erythematous plaque that affected the periorbital region and cheek on the right side of the face (Fig. 1). There were no palpable lymph nodes and no other skin lesions. The total IgE concentration was 1334 kU/L (normal range, 0–100 kU/L). Complete blood count, biochemistry, and serologic tests for antinuclear antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and C1 inhibitor and C4 levels were normal or negative. Chest and sinus X-rays were normal. Facial computed tomography showed no ocular or intracranial alterations. Ophthalmologic examination was normal in both eyes and no ocular dysfunction was detected. Direct immunofluorescence for herpes viruses was negative.

The suspected clinical diagnosis was an insect bite reaction with acute cellulitis. The patient was treated with intravenous cloxacillin and the skin lesions improved within a few days.