

Paquioniquia congénita: nuevo caso asociado al gen *KRT17*



Congenital pachyonychia: A new case associated with the *KRT17* gene

Sra. Editora:

La paquioniquia congénita ([PC], OMIM #167200 y #167210) es una genodermatosis rara, Hay 1.000 pacientes descritos de 270 familias diferentes hasta la fecha. La PC presenta un patrón de herencia autosómica dominante (40% mutaciones *de novo*), de penetrancia completa y expresividad variable¹. La clasificación clínica clásica incluye 2 subtipos: subtipo 1 (PC-1 o síndrome Jadassohn-Lewandowski) y subtipo 2 (PC-2 o síndrome Jackson-Lawler)¹⁻³. En la actualidad, la clasificación se realiza en función del gen mutado implicado en la síntesis de queratina: PC-K6a (causada por mutaciones en *KRT6A*, identificadas en el 44% de las familias), PC-K6b (*KRT6B*, en el 5% de las familias), PC-K6c (*KRT6C*, en el 2% de las familias) localizados en 12q13.13, PC-K16 (*KRT16*, en el 25% de las familias) y PC-K17 (*KRT17*, en el 24% restante) en 17q21.2^{1,3}. Las mutaciones localizadas en *KRT6A* y *KRT16* corresponderían clínicamente con PC-1; mientras las localizadas en *KRT6B* y *KRT17* corresponden con PC-2.

Presentamos el caso de un niño diagnosticado de PC a los 14 meses de vida asociado a una mutación en el gen *KRT17*.

Niño de 14 meses, de origen marroquí, acude a urgencias por infección respiratoria, detectando a la exploración engrosamiento y deformidad ungueal en manos y pies, hiperqueratosis subungueal distal y cromoniquia (fig. 1). Ingresó al nacimiento por presencia de 2 piezas dentarias congénitas inferiores que ocasionaron sangrado y dificultad para la

alimentación, precisando exodoncia. Entre los antecedentes familiares destacaba que su tío y tía paternos presentaron dientes natales, sin afectación ungueal asociada.

Inicialmente se planteó el diagnóstico diferencial entre candidiasis congénita ungueal y PC. Se recogió cultivo ungueal resultando positivo para *Candida albicans* (*C. albicans*), que se negativizó posteriormente. Evolutivamente se observó la aparición de esteatocitomas en mejillas y tronco, queratosis pilar de rodillas (fig. 2) y callosidades plantares no dolorosas, sin queratodermia palmar. Dada la sospecha clínica, se solicitó la secuenciación del gen *KRT17* identificando la mutación puntual tipo cambio de sentido c.284T > C; p.Leu95Pro en heterocigosis.

Estudio molecular negativo en los progenitores, sugiriendo su aparición *de novo*. Actualmente el paciente tiene 4 años y mantiene tratamiento emoliente y fresado ungueal.

El principal signo de la PC es la oncodistrofia, con afectación principalmente de los dos tercios distales de la placa ungueal. Pueden asociar fragilidad, perionixis crónicas y predisposición a la sobreinfección por *C. albicans* o infecciones bacterianas. La positividad a *Candida* no excluía, por tanto, el diagnóstico de PC en nuestro paciente. Los dientes natales suelen ser la primera manifestación clínica. La hiperqueratosis palmo-plantar es la manifestación más frecuente, y suele asociar hiperhidrosis y vesículas. Otros signos son la queratosis folicular en superficies de extensión de brazos, piernas y nalgas; y leucoqueratosis oral. Cuando esta última afecta a la laringe produce ronquera y; en los casos de afectación de la membrana timpánica, sordera. Los esteatocitomas múltiples localizados en tronco, extremidades y axilas aparecen en la adolescencia². No existe tratamiento curativo. La queratodermia palmoplantar dolorosa puede ser el principal problema. El tratamiento con queratolíticos o retinoides tópicos pueden ofrecer mejoría transitoria, indicándose retinoides orales en los casos más graves. La



Figura 1 A) Hiperqueratosis subungueal distal y cromoniquia en pies. B) Hiperqueratosis subungueal distal y cromoniquia en manos.



Figura 2 A) Esteatocitomas localizados en mejillas. B) Queratosis pilar de rodillas.

afectación ungueal precisa tratamiento emoliente, fresado y en ocasiones, extirpación. Los esteatocitomas múltiples y quistes pilosebáceos pueden tratarse con incisión y expresión de su contenido².

La mutación identificada c.284T > C; p.Leu95Pro en heterocigosis en el gen *KRT17* ha sido previamente descrita en otro paciente afecto de PC⁴ y en otro registrado en *The International Pachyonychia Congenita Research Registry* (IPCRR)³. Un caso esporádico que no presentó dientes natales; y el segundo, un caso familiar con igual fenotipo que nuestro paciente. Existe cierta correlación fenotipo-genotipo en los 2 subtipos. El PC-1 presenta con más frecuencia leucoqueratosis oral (88% en mutaciones de *KRT6A*, 41% en *KRT16*), mientras los dientes natales y esteatocitomas son más característicos de PC-2 (76 y 67%, respectivamente en *KRT17*)¹. Ello ha de tenerse en cuenta en la evaluación periódica de los afectados. Los dientes natales aislados tienen una prevalencia de 1/2.000-3.000 nacimientos⁵ y así fueron interpretados en los tíos paternos del paciente.

La caracterización molecular permite el asesoramiento genético correcto. Nuestro paciente tendrá un riesgo del 50% de transmitir la PC a su descendencia y la identificación de la mutación causal posibilita el diagnóstico prenatal o preimplantacional en el futuro. El riesgo de recurrencia en futuros hermanos, al ser un caso *de novo*, se estima en un máximo del 1% por la posibilidad de mosaicismo germinal en uno de los progenitores⁶.

A pesar de la presencia de los signos fenotípicos clave en el primer año de vida, solo el 25% de los niños son diagnosticados en este periodo, lo que conduce a un manejo y asesoramiento inadecuado de la mayoría de casos⁷.

Agradecimientos

A la Asociación Internacional de Paquioniquia Congénita (IPCRR-PC Project) de Salt Lake City, Utah, EE.UU. por la

inclusión del paciente para su investigación molecular por parte de F.J.D. Smith y W.H.I. McLean de la Universidad de Dundee, Reino Unido.

A la familia del paciente por su colaboración y consentimiento para publicar sus datos clínicos y fotografías.

Bibliografía

1. Smith FJ, Hansen CD, Hull PR, Kaspar RL, Schwartz ME, McLean I, et al. Pachyonychia congenita. *GeneReviews*. 2014.
2. Roche-Gamón E, Mahiques-Santos L, Vilata-Corell JJ. Paquioniquia congénita. *Piel*. 2006;21:72-8.
3. Wilson NJ, O'Toole EA, Milstone LM, Hansen CD, Shepherd AA, Al-Asadi E, et al. The molecular genetic analysis of the expanding pachyonychia congenita case collection. *Br J Dermatol*. 2014;171:343-55.
4. Terrinoni A, Smith JD, Didona B, Canzona F, Paradisi M, Huber M, et al. Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1391-6.
5. Leung AK, Robson WL. Natal teeth: A review. *J Natl Med Assoc*. 2006;98:226-8.
6. Acuna-Hidalgo R, Bo T, Kwint MP, van de Vorst M, Pinelli M, Veltman JA, et al. Post-zygotic Point mutations are an underrecognized source of *de novo* genomic variation. *Am J Hum Genet*. 2015;97:67-74.
7. Shah S, Boen M, Kenner-Bell B, Schwartz M, Rademaker A, Paller AS. Pachyonychia congenita in pediatric patients. Natural history, features, and impact. *JAMA Dermatol*. 2014;150:146-53.

O. Micol-Martínez^a, V. López-González^{b,c}, P.W. Garcia-Marcos^a, T. Martínez-Menchón^d y E. Guillén-Navarro^{b,c,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

^c Grupo Clínico vinculado al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España
^d Unidad de Dermatología Infantil, Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: guillen.encarna@gmail.com
(E. Guillén-Navarro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.08.002>