

Eritroqueratodermia variable y progresiva: comunicación de una serie de casos con variantes en dos genes

Erythrokeratodermia variabilis et progressiva: report of a case series with variants in two genes

Sabrina Martín¹, Daniela Espósito², Graciela Manzur³, Laura Valinotto⁴, Mónica Natale⁵, Graciela Sánchez⁶, María Emilia Villani⁷ y Gladys Merola⁸

RESUMEN

La eritroqueratodermia variable y progresiva es una genodermatosis que, en la mayoría de los casos, se hereda de forma autosómica dominante y presenta una expresividad variable. Es producida principalmente por variantes patogénicas en los genes *GJB3*, *GJB4* y *GJA1*. Estos genes codifican las proteínas conexina 31, conexina 30.3 y conexina 43, respectivamente. Además, se han publicado, en menor medida, casos asociados a variantes patogénicas en los genes *KDSR*, *KRT83*, *TRPM4* y *PERP*.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de placas eritematosas e

hiperqueratósicas fijas o migratorias en la piel. En el 50% de los casos, se acompaña de queratodermia palmoplantar.

El interés de esta comunicación es presentar a una familia con diagnóstico de eritroqueratodermia variable y progresiva. El estudio molecular de una de las pacientes reveló dos variantes que pueden estar asociadas a la enfermedad: una de ellas en el gen *GJB4*, no informada en la bibliografía, y la otra en el gen *TRMP4*, publicada recientemente.

Palabras clave: eritroqueratodermia variable y progresiva, queratodermia palmoplantar, conexina 30.3, *GJB4*, *TRPM4*.

Dermatol. Argent. 2022; 28(1): 15-19

ABSTRACT

Cryoglobulinemia erythrokeratodermia variabilis et progressiva is a genodermatosis in most cases that is inherited in an autosomal dominant manner and has variable expressivity. It is mainly produced by pathogenic variants in the GJB3, GJB4 and GJA1 genes. These genes encode the proteins connexin 31, connexin 30.3, and connexin 43, respectively. In addition, cases associated with pathogenic variants in the KDSR, KRT83, TRPM4 and PERP genes have been published to a lesser extent.

Clinically, it is characterized by fixed or migratory erythematous and

hyperkeratotic plaques on the skin. In 50% of cases it is accompanied by palmoplantar keratoderma.

The interest of the communication is to present a family with a diagnosis of erythrokeratodermia variabilis et progressiva. The molecular study of one of the patients revealed two variants that may be associated with the disease, one of them in the GJB4 gene not reported in the literature and the other recently published in the TRMP4 gene.

Keywords: erythrokeratodermia variabilis et progressiva, palmoplantar keratoderma, connexin 30.3, *GJB4*, *TRPM4*.

Dermatol. Argent. 2022; 28(1): 15-19

¹ Médica Dermatóloga, Exconcurrente

² Médica Dermatóloga, Exjefa de Residentes
Hospital General de Agudos Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica Dermatóloga y Dermatóloga Pediatra, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Directora del Centro de Investigaciones en Genodermatosis y Epidermolísis Ampollar (CEDIGEA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Doctora en Biotecnología, CEDIGEA. Investigadora del CONICET

⁵ Bioquímica, CEDIGEA

⁶ Médica Dermopatóloga

⁷ Médica Dermatóloga y Dermatóloga Pediatra de Planta

⁸ Jefa de la División de Dermatología
Hospital General de Agudos Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Sabrina Martín

E-mail: sabrinapm_@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 14/10/2021

Fecha de trabajo aceptado: 20/1/2022

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La eritroqueratodermia variable y progresiva es una genodermatosis poco frecuente de expresividad variable. Se caracteriza por un eritema fijo o migratorio, con placas hiperqueratósicas fijas. No se trata de una única entidad, sino que es un grupo de enfermedades hereditarias, clínicamente variables y genéticamente heterogéneas.

SERIE DE CASOS

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 25 años, de nacionalidad boliviana, con antecedentes personales de dermatosis palmoplantar. Presentaba 10 años de evolución y tenía antecedentes familiares de dermatosis de similares características en el abuelo materno, la madre, los hermanos y los hijos (Figura 1).

Consultó al Servicio de Dermatología por lesiones hiperqueratósicas en las manos y los pies. En el examen físico dermatológico se evidenciaban placas eritematoescamosas, hiperqueratósicas, de límites netos irregulares, infiltradas, localizadas en las palmas, con predominio en la eminencia tenar. Las placas se extendían a la cara anterior de las muñecas (Foto 1) y el dorso de las falanges, con respeto de los nudillos (Foto 2), y compromiso de la región plantar, la cara lateral y el dorso de ambos pies (Foto 3). Es decir que las lesiones se extendían más allá de la piel palmar y plantar (*transgrediens*). Las lesiones eritematosas, que empeoraban con la exposición al frío y al calor, se destacaban porque eran transitorias y de intensidad variable. El eritema y la hiperqueratosis mejoraban parcialmente cuando se instauraba el tratamiento tópico.

A fin de descartar una queratodermia palmoplantar hereditaria difusa sindrómica, se realizó una evaluación multidisciplinaria, en la que no se advirtieron asociaciones clínicas con la dermatosis que presentaba la paciente. Los resultados de laboratorio se encontraban dentro de los límites normales. Se realizó una biopsia de piel para el estudio histopatológico, que evidenció en la epidermis intensa hiperqueratosis, acantosis y algunos infiltrados perivasculares en la dermis. No se observó epidermolísis. Con los resultados de la clínica y la histopatología se arribó al diagnóstico de queratodermia palmoplantar difusa no epidermolítica *transgrediens*. Se plantearon como posibles diagnósticos diferenciales: 1) queratodermia palmoplantar difusa no epidermolítica de Unna-Thost; 2) queratodermia palmoplantar difusa no epidermolítica de tipo Bothnia; 3) eritroqueratodermia variable y progresiva. Tanto la prueba de exposición al agua como la prueba de Minor fueron negativas.

Se realizó el estudio del exoma clínico (TSO Illumina) sobre ADN extraído de una muestra de sangre y luego se confirmó la variante por secuenciación de Sanger. Se encontró una variante heterocigota en el gen *GJB4* (NM_153212.3:c.587T>C, p.Ile196Thr). Además, se halló una variante en el gen *TRPM4* (NM_017636.4:c.3119T>C; p.Ile1040Thr).

Dado que la paciente padecía una hiperqueratosis leve que no le producía impotencia funcional y que solo le causaba una alteración estética, se instauró el tratamiento con emolientes y queratolíticos tópicos, y se obtuvo una mejoría parcial de las lesiones con el uso continuo. También se le brindó consejo genético.

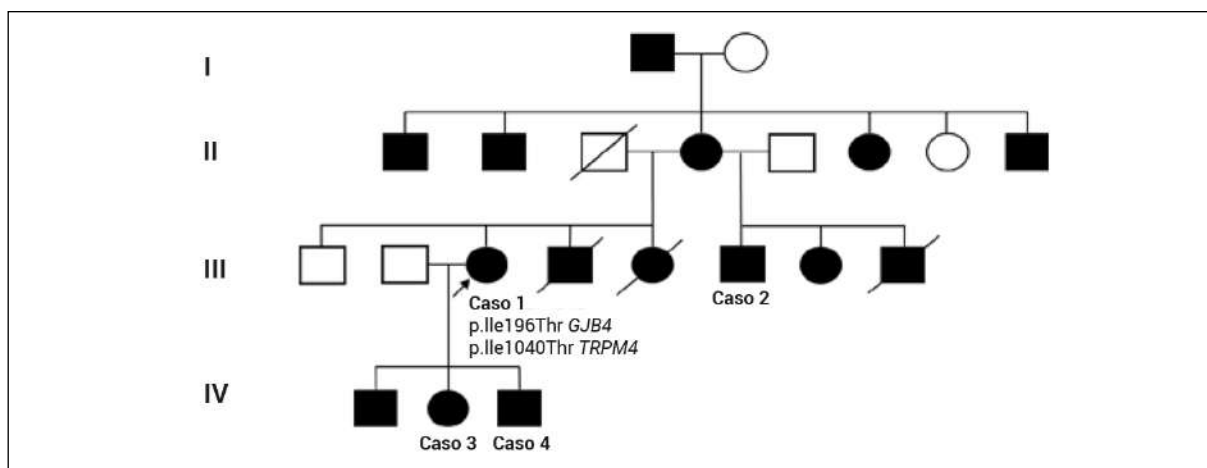


FIGURA 1: Árbol genealógico de la familia donde puede inferirse la herencia autosómica dominante. En negro, familiares con presencia de síntomas compatibles. La flecha indica el caso índice, en el que pudo realizarse el análisis molecular. Círculo: familiar femenino; cuadrado: familiar masculino; línea oblicua: fallecido.



FOTO 1: Palmas con placas eritematoescamosas, hiperqueratósicas, de límites netos irregulares, infiltradas, con predominio en la eminencia tenar.



FOTO 2: Dorso de las manos con placas eritematoescamosas, hiperqueratósicas, de límites netos irregulares, infiltradas, que se extienden al dorso de las falanges con respeto de los nudillos.



FOTO 3: Afectación de la cara lateral y el dorso de los pies.

CASO CLÍNICO 2

Varón de 13 años, de nacionalidad boliviana, medio hermano de la paciente del caso clínico 1, con antecedentes personales de dermatosis palmoplantar desde los 2 años de edad. Esta se caracterizaba por placas eritematoescamosas de límites netos e irregulares, ubicadas en las palmas, con respeto del dorso de las muñecas, que se extendían al dorso de las manos y los antebrazos. Se acompañaba de lesiones de similares características en las plantas y en las extremidades distales de los miembros inferiores (Foto 4).



FOTO 4: Placas eritematoescamosas, de límites netos irregulares, con respeto del dorso de la muñeca, y extensión al dorso de la mano y el antebrazo.

CASO CLÍNICO 3

Niña de 3 años, hija de la paciente del caso clínico 1, con antecedentes personales de dermatosis palmoplantar de reciente aparición. En el examen físico dermatológico presentaba placas eritematoescamosas incipientes, de límites netos e irregulares, palmoplantares (Foto 5).



FOTO 5: Placas eritematoescamosas, de límites netos e irregulares, localizadas en las plantas, con leve extensión al dorso.

CASO CLÍNICO 4

Niño de un año, hijo de la paciente del caso 1, que presentaba desde los 6 meses placas eritematoescamosas en el dorso de ambas manos (Foto 6).

Los hijos de la paciente realizaron tratamiento tóxico con emolientes, entre ellos urea, tras el cual se evidenció una mejoría de la dermatosis.



FOTO 6: Placas eritematoescamosas en el dorso de ambas manos.

COMENTARIOS

Las eritroqueratodermias son un grupo de trastornos de la queratinización, clínica y genéticamente heterogéneos, caracterizados por lesiones eritematosas e hiperqueratósicas. Antes se las clasificaba en cuatro grupos: eritroqueratodermia variable (EQV), eritroqueratodermia simétrica progresiva (EQSP), eritroqueratodermia con ataxia (síndrome de Giroux-Barbeau) y síndrome de queratitis-ictiosis-sordera (síndrome de KID o eritroqueratodermia progresiva de Burns)¹. Cuando se las describió por primera vez, la EQV y la EQSP eran tratadas como dos entidades clínicas separadas, según la presencia de parches eritematosos migratorios (Mendes da Costa, 1925) o estacionarios (Gotttron, 1922)². Ahora se reconoce que las formas de EQV y la EQSP tienen la misma base genética, ya que se encontraron iguales variantes patogénicas en pacientes con ambos diagnósticos, por lo que se propuso designar estos cuadros como una entidad única denominada eritroqueratodermia variable y progresiva (EQVP) o *erythrokeratodermia variabilis et progressiva* (EKVP)¹. Se clasificaron EKVP 1 a 7 según el gen en el cual se encuentren las variantes patogénicas. La mayoría de los casos se producen por variantes en los genes *GJB3* (EKVP1, OMIM # 133200), *GJB4* (EKVP2, OMIM # 617524) y *GJA1* (EKVP3, OMIM # 617525), que codifican las proteínas conexina 31, conexina 30.3 y conexina 43, respectivamente. Las conexinas son proteínas transmembrana encargadas de formar canales intercelulares cuya mutación genera una falta de comunicación intercelular que altera la diferenciación epidérmica normal³. La hiperqueratosis marcada probablemente se deba a una proliferación creciente y una alteración de la diferenciación de los queratinocitos⁴. Además, se han publicado casos asociados a mutaciones en los genes *KDSR* (EKVP4, OMIM # 617526), *KRT83* (EKVP5, OMIM # 617756), *TRPM4* (EKVP6, OMIM # 618531) y *PERP* (EKVP7, OMIM # 619209). La relevancia del caso descrito es que la familia tiene EKVP6, un tipo muy poco frecuente de EQVP. El gen *GJB4* (NM_153212.3:c.587T>C, p.Ile196Thr) es una variante no publicada que puede clasificarse según los criterios del *American College of Medical Genetics* (ACMG) como variante probablemente patogénica (criterios PM2, PP3, PP4). Esto podría explicar el fenotipo de la paciente e indicar que se trata de un caso de eritroqueratodermia variable y progresiva de tipo 2 (OMIM #617524) (Figura 2). La variante en el gen *TRPM4* (NM_017636.4:c.3119T>C; p.Ile1040Thr) también se clasifica, según el ACMG, como probablemente patogénica (criterios PM2, PP5, PP4). Aunque

se ha informado que las variantes en este gen están principalmente relacionadas con un bloqueo cardíaco familiar progresivo, en la investigación de Wang *et al.* se demostró que variantes específicas, como la de la paciente del caso, se asocian a la eritroqueratodermia variable y progresiva de tipo 6 (OMIM # 618531)⁵.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas e hiperqueratósicas que adquieren una disposición *transgrediens*, al comprometer las superficies extensoras de las extremidades (como en el caso de la paciente); también pueden afectar el rostro y los glúteos. Las lesiones pueden ser fijas o migratorias transitorias, suelen cambiar de forma o de tamaño, o involucionan por completo⁶. A partir de la pubertad, en ciertos pacientes se notó una remisión espontánea lentamente progresiva, según refieren Wang *et al.*⁵. El eritema puede exacerbarse con los cambios bruscos de temperatura o frente a situaciones de estrés, y tiende a empeorar durante el embarazo⁶. Puede acompañarse de queratodermia palmar y plantar, pero siempre respeta las faneras y las mucosas³. Un 50% de los pacientes con EQVP tienen queratodermia palmoplantar^{7,8}. Se observaron pacientes con afectación de las áreas periorificiales (peribucal y periumbilical)⁵.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y molecular, ya que la histopatología es inespecífica. En la epidermis se observan hiperqueratosis, paraqueratosis e hipergranulosis con taponamiento folicular. En la dermis papilar se detectan capilares dilatados y escasos infiltrados linfocitarios perivasculares². En el caso descrito, se manifestó intensa hiperqueratosis y acantosis, sin epidermólisis. El tratamiento de esta dermatosis es sintomático; se pueden utilizar emolientes, queratolíticos tópicos a base de urea, ácido salicílico y ácido láctico, entre otros, así como glucocorticoides y retinoides tópicos⁹. El tratamiento con retinoides sistémicos es muy efectivo, pero su uso se encuentra limitado por los efectos secundarios, los costos y la recaída al suspender la terapéutica^{10,11}.

En la paciente índice, llegamos al diagnóstico mediante el estudio molecular, el cual reveló la presencia de dos variantes probablemente patogénicas. Una de ellas ubicada en el gen *GJB4*, casi siempre asociada a EKVP2, pero que aún no está comunicada en la literatura científica. Además, se encontró una variante en *TRPM4*, recientemente asociada a EKVP6, en dos familias de China⁵. Los pacientes con esta mutación suelen presentar compromiso cardiológico, si bien en nuestro caso se descartó. Nuestros pacientes presentan características clínicas más similares a las EKVP6; sin embargo, no puede descartarse que parte de estas características estén

causadas por la variante encontrada en *GJB4*. Dado que no disponemos de muestras clínicas de los familiares para evaluar la segregación y el impacto clínico de cada variante, no es posible descartar que las dos sean patológicas y afecten ambas, o una de ellas, a cada familiar.

Queremos destacar la importancia de la realización del estudio genético molecular a todo paciente con trastornos hereditarios de cornificación, a fin de identificar la variante patogénica para tipificarla, eventualmente detectar asociaciones y brindar el asesoramiento genético.

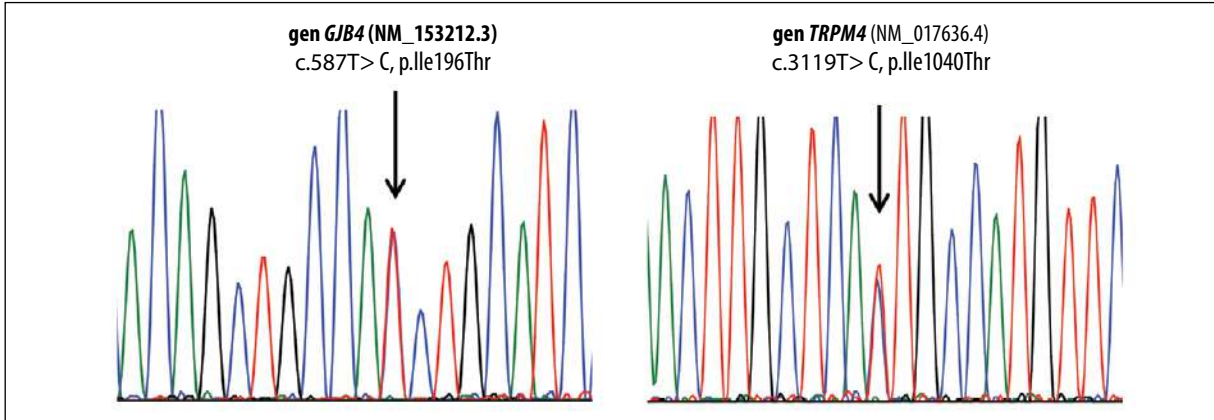


FIGURA 2: Electroferogramas que muestran las variantes encontradas en la paciente del caso 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. van Steensel MA, Oranje AP, van der Schroeff JG, Wagner A, et al. The missense mutation G12D in connexin 30.3 can cause both erythrokeratoderma variabilis of Mendes da Costa and progressive symmetric erythrokeratoderma of Gottron. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:657-661.
2. Mendes da Costa. Erythro-et keratoderma variabilis in a mother and daughter. *Acta Derm Venerol*. 1925;6:255-261.
3. Barzallo M, Legña D, Legña M. Eritroqueratoderma variabilis. Reporte de un caso. *Dermatol Pediatr Lat*. 2006;4:217-219.
4. Hernández-Velasco FA, Santacoloma-Osorio G. Eritroqueratoderma variabilis. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol*. 2006;14:392-394.
5. Wang H, Xu Z, Lee BH, Vu S, et al. Gain-of-function mutations in TRPM4 activation gate cause progressive symmetric erythrokeratoderma. *J Invest Dermatol*. 2019;139:1089-1097.
6. Guaraldi B de M, Jaime TJ, Guaraldi R de M, Melo DF, et al. Progressive symmetrical erythrokeratoderma. Case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88:109-112.
7. Duchatelet S, Hovnanian A. Erythrokeratoderma variabilis et progressiva allelic to oculo-dento-digital dysplasia. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1475-1478.
8. Boyden LM, Craiglow BG, Zhou J, Hu R, et al. Dominant *De novo* mutations in *GJA1* cause erythrokeratoderma variabilis et progressiva, without features of oculodentodigital dysplasia. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1540-1547.
9. Verma SB, Wollina U. Progressive symmetric erythrokeratoderma with delayed intellectual milestones and convulsions. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3:54-56.
10. Morales-Barrera ME, Marín-Hernández E, Orellana-Arauco AR, Villagómez-Llanos E, et al. Eritroqueratoderma simétrica y progresiva. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2011;20:59-62.
11. Cano MM, Martínez C, Ponssa G, Consigli J, et al. Eritroqueratoderma simétrica progresiva: seguimiento prolongado de un paciente. *Dermatol Pediatr Latinoam*. 2012;10:72-74.