

UN CAZ RAR DE KERATODERMIE PALMO-PLANTARĂ UNNA-THOST

A RARE CASE OF UNNA-THOST PALMOPLANTAR KERATODERMA

MIRCEA TAMPA*,**, CARMEN ELENA DUGAN-OPAIȚ*, MĂDĂLINA MITRAN*,**,
CRISTINA MITRAN*,**, ISABELA SÂRBU**, CLARA MATEI**, RODICA TRIFU*, VASILE BENEĂ*,
SIMONA ROXANA GEORGESCU**,

Rezumat

Keratodermia palmo-plantară este o afecțiune care implică o îngroșare persistentă a stratului cornos al palmelor și plantelor. Keratodermiile palmo-plantare pot fi moștenite, dar mai frecvent sunt dobândite. Leziunile palmo-plantare conduc nu numai la dureri locale și dificultăți de mobilitate, ci și la infecții și disconfort cauzate de hiperhidroza asociată. Raportăm cazul unei paciente de 67 de ani, diagnosticată cu o formă congenitală de keratodermie palmo-plantară difuză izolată.

Cuvinte cheie: keratodermie palmo-plantară, forma difuză, ereditară, Unna-Thost.

Intrat în redacție: 11.04.2018

Acceptat: 31.05.2018

Summary

Palmoplantar keratoderma is an ailment that involves a rather persistent thickening of the stratum corneum of the palms and soles. Palmoplantar keratodermas can be either genetically inherited or, more often, acquired conditions. The damage brought about to the palms and soles can lead to not only local pain and mobility difficulties, but also infections and discomfort caused by hyperhidrosis. We report the case of a 67-year-old female patient known to suffer from a congenital form of isolated diffuse palmoplantar keratoderma.

Key words: palmoplantar keratoderma, diffuse, hereditary, Unna-Thost disease.

Received: 11.04.2018

Accepted: 31.05.2018

Introducere

Keratodermiile palmo-plantare reprezintă un grup de diferite afecțiuni moștenite sau dobândite, al căror numitor comun este îngroșarea pielii de la nivelul palmelor și plantelor.[1] Keratodermiile palmo-plantare ereditare sunt un grup heterogen de genodermatoze definite printr-o îngroșare marcată a stratului cornos al palmelor și plantelor, cauzată de un proces de diferențiere epidermică defectuoasă.[2] Keratodermiile palmo-plantare dobândite pot însoți diferite dermatoze, precum lichenul plan, psoriazis și eczeme, sau pot fi

Introduction

Palmoplantar keratodermas are a group of various inherited or acquired afflictions whose common denominator is the thickening of the skin of palms and soles.[1] Hereditary palmoplantar keratodermas are a heterogeneous group of genodermatoses defined by a marked thickening of the stratum corneum of the palms and soles caused by a defective epidermal differentiation process.[2] Acquired palmoplantar keratodermas can accompany different der-

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", Secția Dermatologie, București.
"Victor Babes" Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department, Bucharest.

** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

prezente ca fenomene paraneoplazice.[3] Ocazional, se pot dezvolta ca urmare a utilizării anumitor medicamente, cum ar fi beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu, venlafaxina, litiul, hidroxiureea sau bleomicina.[4]

Keratodermiile palmo-plantare difuze sunt boli cu transmitere autozomal dominantă, cauzate de mutații la nivelul genelor KRT1, KRT9 și/sau KRT16. Formele izolate ale bolii nu asociază alte anomalii. Keratoderma palmo-plantară difuză poate fi de asemenea observată în diferite sindroame, atunci când este asociată cu alte defecte cum ar fi surditatea, leziuni articulare, anomalii ale părului, unghiilor și dinților sau cardiomiopatia aritmogenă.[3] Nu s-a demonstrat o predilecție rasială pentru cazurile izolate de keratodermie palmo-plantară difuză[1], incidența părând să fie ușor mai crescută la bărbați.[5]

Prezentare de caz

Raportăm cazul unei paciente în vârstă de 67 de ani, care s-a adresat clinicii noastre de dermatologie pentru un strat gros, compact, hiperkeratotic care afectează întreaga suprafață a palmelor și plantelor. Deși exista un anumit grad de afectare a mobilității mâinilor, pacienta nu acuza modificări subiective. Pacienta a afirmat faptul că suferea de această afecțiune din jurul vârstei de un an. Istoricul familial a dezvăluit prezența aceleiași tulburări la alți doi membri ai familiei: bunica și sora sa. Cu toate acestea, cei doi copii pe care pacienta i-a născut nu suferă de această afecțiune. O biopsie anterioară a stabilit diagnosticul de keratodermie palmo-plantară non-epidermolitică, cunoscută și sub numele de boala Unna-Thost. De asemenea, antecedentele medicale au evidențiat hipertensiune arterială care era tratată cu o combinație de trei medicamente antihipertensive din clase diferite. În ciuda afecțiunii cutanate, pacienta a lucrat în industria textilă până la pensionare.

Examenul fizic a arătat un strat dens, hiperkeratotic, cu aspect ceros, care ocupa întreaga suprafață a palmelor și plantelor (*Fig. 1, Fig. 2*). Pe părțile dorsale ale mâinilor și picioarelor, se puteau remarca plăci eritemato-scuamoase, imprecis delimitate, având dimensiuni și forme diferite. Producția de keratină excesivă a avut un efect dăunător asupra

matoses such as lichen planus, psoriasis and eczema, or can be present as a paraneoplastic phenomenon.[3] Occasionally, they can develop as a result of the use of certain medications, such as beta-blockers, calcium-channel-blockers, venlafaxine, lithium, hydroxyurea or bleomycin.[4]

Diffuse palmoplantar keratodermas are diseases with autosomal dominant inheritance caused by mutations in the KRT1, KRT9 and/ or KRT16 genes. Isolated forms of the disorder associate no other abnormalities. However diffuse palmoplantar keratoderma can also be seen in various syndromes, when it is associated with other defects such as deafness, joint damage, hair, nail and teeth abnormalities or arrhythmogenic cardiomyopathy.[3] No predilection for race has been demonstrated for the isolated cases of diffuse palmoplantar keratoderma[1], while the incidence does seem to be somewhat higher among males.[5]

Clinical case

We report the case of a 67-year-old female patient who addressed our dermatology department for a thick, compact, hyperkeratotic layer affecting the whole surface of the palms and soles. While a certain degree of hand mobility impairment was present, the patient had no subjective complaints. The patient informed us that she had been suffering from this condition since she was about one year old. Family history revealed the presence of the same disorder in two other family members: her grandmother and her sister. However, the two children that the patient had given birth to did not suffer from this condition. A previous biopsy had established the diagnosis of non-epidermolytic palmoplantar keratoderma, also known as Unna-Thost disease. Medical history also revealed high blood pressure which was treated with a combination of three different antihypertensive drugs. Despite her condition, the patient worked in a textile factory until she retired.

Physical examination showed a dense, hyperkeratotic layer with a wax-like aspect that was occupying the whole area of the palms and soles (*Fig. 1, Fig. 2*). On the dorsal sides of the hands and feet, ill-defined, erythematous, scaly patches were easily noticeable, having different



Fig. 1. Hiperkeratoză la nivelul plantelor
Fig. 1. Hyperkeratosis on the soles



Fig. 2. Hiperkeratoză la nivelul palmelor
Fig. 2. Hyperkeratosis on the palms

degetelor mâinii, determinându-le să rămână fixate aproape permanent într-o poziție de adducție.

Testele de laborator efectuate la internare au relevat doar o creștere ușoară a valorii vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH). Tratamentul a inclus agenți topici keratolitici și keratoplastici, la care pacienta a avut un răspuns favorabil.

Discuții

Keratodermiile palmo-plantare moștenite genetic sunt condiții medicale heterogene. În funcție de aspectul clinic, ele pot fi împărțite în trei grupe principale, și anume: keratodermii palmo-plantare difuze, punctate și focale[1,6] (Tabelul 1, 2). Keratodermia palmo-plantară difuză afectează întreaga suprafață a palmelor și plantelor, în timp ce formele focale constau în leziuni hiperkeratozice limitate, circumscrise. Formele punctate implică papule hiperkeratozice și, uneori, noduli diseminați pe palme și plante.[7] Keratodermiile palmo-plantare pot fi condiții clinice izolate sau pot face parte din diferite sindroame (Tabelul 3).[3]

Keratodermia palmo-plantară difuză a fost descrisă pentru prima dată într-o familie în 1880 de către Thost. Trei ani mai târziu, Unna a raportat aceeași boală în alte două familii. Tulburarea a fost denumită ulterior boala Unna-

sizes and shapes. The excessive keratin production had a damaging effect on the fingers, causing them to remain almost permanently fixed in an adduction position.

Laboratory tests that were performed upon admission only revealed a minor increase in the ESR value. The treatment consisted of topical keratolytic and keratoplastic agents, to which the patient had a favourable response.

Discussions

Genetically inherited palmoplantar keratodermas are very heterogenous medical conditions. Depending on the clinical aspect, they can be divided into three main groups, namely diffuse, punctate and focal palmoplantar keratodermas[1, 6] (Table 1, 2). Diffuse palmoplantar keratoderma affects the whole surface of the palms and soles, while focal forms consist of limited, circumscribed, hyperkeratotic lesions. Punctate forms involve hyperkeratotic papules and sometimes nodules scattered on the palms and soles.[7] Palmoplantar keratodermas can show up as isolated clinical conditions or they can be part of various syndromes (Table 3).[3]

Diffuse palmoplantar keratoderma was first described in a family in 1880 by Thost. Three years later, Unna reported the same disease in

Tabel 1. Keratodermii palmo-plantare difuze (după Saurat și colab. modificat)

<p>1. Forme izolate Keratodermia Unna-Thost Keratodermia Vörner Keratodermia Greither Mal de Meleda Mal de Nagashima</p> <p>2. Sindroame asociate cu manifestări cutanate Sindromul Olmsted Sindromul Huriez Sindromul KLICK Sindromul Naegeli-Franceschetti-Jadassohn Sindromul Naxos Sindromul Carvajal Sindromul CAPK</p> <p>3. Sindroame asociate cu surditate Sindromul Vohwinkel Sindromul KID Sindromul Bart-Pumphrey</p> <p>4. Sindroame asociate cu anomalii dentare Sindromul Papillon-Lefèvre Sindromul Haim-Munk</p> <p><i>KLICK= Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (Keratoză lineară cu ihtioză congenitală și keratodermie scleroasă); CAPK= Cardiomyopathy with alopecia and palmoplantar keratoderma (Cardiomiopatie cu alopecie și keratodermie palmo-plantară); KID= Keratitis-Ichthyosis-Deafness (Cheratita-Ihtioza-Surditate)</i></p>

Table 1. Diffuse palmoplantar keratodermas (after Saurat et al., modified)

<p>1. Isolated forms Unna-Thost Keratoderma Vörner Keratoderma Greither Keratoderma Mal de Meleda Mal de Nagashima</p> <p>2. Syndromes associating cutaneous signs Olmsted Syndrome Huriez Syndrome KLICK Syndrome Naegeli-Franceschetti-Jadassohn Syndrome Naxos Syndrome Carvajal Syndrome CAPK Syndrome</p> <p>3. Syndromes associating deafness Vohwinkel Syndrome KID Syndrome Bart-Pumphrey Syndrome</p> <p>4. Syndromes associating dental anomalies Papillon-Lefèvre Syndrome Haim-Munk Syndrome</p> <p><i>KLICK= Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; CAPK= Cardiomyopathy with alopecia and palmoplantar keratoderma; KID= Keratitis-Ichthyosis-Deafness</i></p>

Tabel 2. Keratodermii palmo-plantare non-difuze (după Saurat și colab. modificat)

<p>1. Keratodermii punctate Sindromul Bushke-Fischer-Brauer Acrokeratoelastoidoza Mal de Cole Sindromul PLACK</p> <p>2. Keratodermii focale</p> <p>a. Forme izolate Mutații DSP Mutații DSG1</p> <p>b. Asociate cu manifestări cutanate Pahionichia congenitală Sindromul Carvajal Sindromul Naxos</p> <p>c. Asociate cu manifestări oculare Sindromul Richner-Hanhart</p> <p>d. Asociate cu manifestări digestive Sindromul Howel-Ewans</p> <p><i>PLACK= Peeling skin with leukonychia, acral punctate keratoses, cheilitis, and knuckle pads; DSP= Desmoplakina; DSG1= Desmogleina 1</i></p>

Table 2. Non-diffuse palmoplantar keratodermas (after Saurat et al., modified).

<p>1. Punctate keratodermas Bushke-Fischer-Brauer Syndrome Acrokeratoelastoidosis Mal de Cole PLACK Syndrome</p> <p>2. Focal keratodermas</p> <p>a. Isolated forms DSP Mutations DSG1 Mutations</p> <p>b. Associating Cutaneous Signs Congenital pachyonychia Carvajal Syndrome Naxos Syndrome</p> <p>c. Associating Ocular Signs Richner-Hanhart Syndrome</p> <p>d. Associating Digestive Signs Howel-Ewans Syndrome</p> <p><i>PLACK= Peeling skin with leukonychia, acral punctate keratoses, cheilitis, and knuckle pads; DSP= Desmoplakin; DSG1= Desmoglein 1</i></p>
--

Tabel 3. Keratodermii palmo-plantare (după Saurat și colab. și Bologna și colab. modificat)

Afecțiune	Cromozom	Proteină afectată	Debut	Aspecte clinice
KPP Unna-Thost	12 sau 17	K1 sau K16	Naștere/ prima copilărie	Hiperkeratoză ceroasă, de culoare galbenă, cu o margine eritematoasă
KPP Vörner	12 sau 17	K1 sau K9		
Keratoderma Greither	12	K1	Copilărie	Progresează lent spre glezne, genunchi și coate
Mal de Meleda	8	SLURP-1	0-3 ani	Articulațiile subiacente pot fi afectate; leziunile se pot infecta
Sindromul Olmsted	17 sau X	TRPV-3 sau MBTPS-2	0-1 ani	Poate asocia anomalii ale părului și unghiilor și eritem periorifical
Sindromul Naxos	17	Plakoglobina	Copilărie	Asociază păr lănos, aritmii cardiace și cardiomiopatie ventriculară dreaptă
Sindromul Carvajal	6	Desmoplakina	Copilărie	Asociază păr lănos, aritmii cardiace și cardiomiopatie ventriculară dreaptă
Sindromul Vohwinkel	1 sau 13	Loricrina sau Connexina 26	Copilărie	Pot fi asociate auto- amputații digitale și surditate neurosenzorială
Sindromul Papillon-Lefèvre	11	Catepsina C	Naștere/ prima copilărie	Asociază periodontită și pierderea precoce a dentiției
Sindromul Bushke- Fischer-Brauer	15	AAGAB	Adolescență precoce	Papule hiperkeratozice pe palme și plante
Sindromul Richner- Hanhart	16	Tirozin amino-transferază	Copilărie spre adolescență	Distrofie corneană și retard mental asociate
Sindromul Howel- Ewans	17	RHBDF-2	Copilărie	Carcinom spinocelular esofagian asociat

KPP= keratoderma palmo-plantară; K = keratină; SLURP-1 = Secreted Leukocyte Antigen-6/Urokinase-type Plasminogen Activator Related Protein-1; TRPV-3 = Transient Receptor Potential Vanilloid-3; MBTPS2 = Membrane-Bound Transcription Factor Protease, Site 2; AAGAB = Alpha And Gamma Adaptin Binding Protein; RHBDF-2= Rhomboid 5 Homolog 2.

Thost sau, pe baza rezultatelor histopatologice, keratoderma palmo-plantară non-epidermolitică.[2,8] În 1901, Vörner a descris primul caz de keratoderma palmo-plantară epidermolitică, boala mai târziu luând numele său.[8] Cu toate acestea, investigația ulterioară efectuată în 1990 de către Küster asupra familiei descrise inițial de Thost a demonstrat că, de fapt, aceștia sufereau de forma epidermolitică a bolii. Această descoperire nu doar a demonstrat că formele non-epidermolitice nu erau cele mai frecvente, așa cum s-a crezut anterior, dar a și confirmat faptul că cele două forme nu pot fi diferențiate una de cealaltă ținând cont doar de aspectele clinice.[2, 9]

Caracteristicile clinice care descriu cel mai bine forma difuză a keratodermiei palmo-plantare, indiferent dacă este epidermolitică sau nu, constau dintr-o suprafață eritematoasă

two other families. The disorder was subsequently named Unna-Thost disease or, based on the histopathological findings, non-epidermolytic palmoplantar keratoderma.[2, 8] In 1901, Vörner described the first case of epidermolytic palmoplantar keratoderma, the disease later taking his name.[8] However, further investigation carried out in 1990 by Küster on the family first described by Thost demonstrated that they were, in fact, suffering from the epidermolytic form of the disease. This discovery not only proved that non-epidermolytic forms were not the most common ones as it was previously believed, but it further confirmed the fact that the two forms cannot be distinguished from one another only taking into account the clinical aspects.[2, 9]

The clinical features that best describe the diffuse form of palmoplantar keratoderma,

Table 3. Palmoplantar keratodermas (after Saurat et al and Bologna et al., modified)

Disorder	Chromosome	Defective Protein	Onset	Clinical Aspects
Unna-Thost PPK	12 or 17	K1 or K16	Birth/ early infancy	Yellowish, waxy hyperkeratosis with an erythematous border
Vörner PPK	12 or 17	K1 or K9		
Greither Keratoderma	12	K1	Infancy	Slowly progresses towards the ankles, knees and elbows
Mal de Meleda	8	SLURP-1	0-3 years	Subjacent joints can be affected; lesions may become infected
Olmsted Syndrome	17 or X	TRPV-3 or MBTPS-2	0-1 years	Can associate hair and nails anomalies and periorificial erythema
Naxos Syndrome	17	Plakoglobin	Infancy	Associates wooly hair, arrhythmias and right ventricular cardiomyopathy
Carvajal Syndrome	6	Desmoplakin	Infancy	Associates wooly hair, arrhythmias and left ventricular cardiomyopathy
Vohwinkel Syndrome	1 or 13	Loricrin or Connexin 26	Infancy	Can associate auto-amputation of digit and sensorineural deafness
Papillon-Lefèvre Syndrome	11	Cathepsin C	Birth/ early infancy	Associates periodontitis and premature loss of dentition
Bushke-Fischer-Brauer Syndrome	15	AAGAB	Early adolescence	Hyperkeratotic papules on the palms and soles
Richner-Hanhart Syndrome	16	Tyrosine amino-transferase	Infancy to adolescence	Associates corneal dystrophy and mental retardation
Howel-Ewans Syndrome	17	RHBDF-2	Middle child-hood	Associates esophageal squamous cell carcinoma

PPK= palmoplantar keratoderma; K=keratin; SLURP-1= Secreted Leukocyte Antigen-6/ Urokinase-type Plasminogen Activator Related Protein-1; TRPV-3= Transient Receptor Potential Vanilloid-3; MBTPS2 = Membrane-Bound Transcription Factor Protease, Site 2; AAGAB= Alpha And Gamma Adaptin Binding Protein; RHBDF-2= Rhomboid 5 Homolog 2.

palmo-plantară inițială, care se evoluează treptat spre un strat hiperkeratozic gros, galben, asemănător cu ceara, care se extinde spre marginile laterale ale mâinilor și picioarelor. Deși nu neapărat frecvent, pot apărea hiperhidroză și infecții secundare. Tulburarea apare de obicei în primele luni de viață și devine mai evidentă în copilărie.[3]

În cazul raportat de noi, pacienta prezenta un strat dens, hiperkeratozic, cu aspect ceros, care ocupa întreaga suprafață a palmelor și plantelor precum și plăci eritemato-scuamoase, imprecis delimitate, având dimensiuni și forme diferite, situate pe părțile dorsale ale mâinilor și picioarelor. Degetele mâinii erau aproape permanent fixate într-o poziție de adducție (Fig.

regardless of whether it is epidermolytic or not, consist of an initially erythematous palmoplantar surface that gradually develops towards a thick, yellow, wax-like hyperkeratotic layer, which extends towards the lateral margins of the hands and feet. Although not necessarily frequent, hyperhidrosis and secondary infections can occur. The disorder usually shows up during the first months of life and becomes more obvious in early childhood.[3]

In the case we are presenting, the patient had dense hyperkeratosis with a wax-like appearance that was occupying the whole area of the palms and soles as well as ill-defined, erythematous, scaly patches of different sizes and shapes on the dorsal sides of the hands and feet. The fingers

1, Fig. 2). Boala a debutat în cursul primului an de viață. Trăsăturile clinice sunt astfel foarte sugestive pentru diagnosticul de keratodermie palmo-plantară difuză.

Defectele genetice care provoacă keratodermia palmo-plantară implică keratinele. Keratinele sunt proteine fibroase dure exprimate de keratinocite, care sunt conectate la diverse structuri subcelulare pentru a asambla cito-scheletul epitelial.[10] Există două familii de keratine, și anume: keratinele de tip I, constând din keratinele 9 - 20 și 31 - 38, care sunt codificate de gene localizate pe cromozomul 17q și keratinele de tip II, constând din keratinele 1 - 8 și 81 - 86, care sunt codificate de gene localizate pe cromozomul 12q.[2, 11] În familiile care suferă de keratodermie palmo-plantară difuză non-epidermolitică (KPPNE) au fost descrise mutații cu transmitere autozomal dominantă ale genelor KRT1 și KRT16 care codifică keratinele 1 (K1) și respectiv 16 (K16).[12] Mutația KRT1 observată în keratodermia Unna-Thost pare să afecteze interacțiunile moleculare ale filamentelor de keratină prin deteriorarea cauzată la capătul amino-terminal.[13] S-a demonstrat faptul că forma epidermolitică a keratodermiei palmo-plantare difuze se dezvoltă ca urmare a mutațiilor autozomal dominante ale genelor KRT1 și KRT9.[12] Mutațiile observate în keratodermia Vörner par să afecteze asamblarea și stabilitatea filamentelor prin eroarea care apare în partea centrală a proteinelor.[14] Aceste defecte genetice duc la apariția unei imagini histologice constând din hiperkeratoză marcată non-epidermolitică/ epidermolitică, acantoză moderată și hipergranuloză, în asocierie cu un infiltrat limfocitar dermic superficial.[15] Caracteristicile histologice ale KPPNE sunt nespecifice iar absența hiperkeratozei epidermolitice diferențiază keratodermia Unna-Thost de boala Vörner.[2] Microscopia electronică arată granule normale și anormale de keratohialină localizate în porțiunea inferioară a stratului granular și în stratul spinos.[2, 12]

În cazul raportat de noi, o biopsie efectuată anterior a stabilit diagnosticul de KPPNE.

Diagnosticul diferențial include alte forme de keratodermii palmo-plantare ereditare și dobândite (Tabelul 3). Boala Vörner reprezintă cel mai important diagnostic diferențial. Cele două

were almost permanently fixed in an adduction position. The disease had begun during the first year of life (Fig. 1, Fig. 2). The clinical features were therefore highly suggestive for the diagnosis of diffuse palmoplantar keratoderma.

The genetic defect that causes palmoplantar keratodermas involves the keratin proteins. Keratins are durable fibrous proteins expressed by keratinocytes which are connected to various subcellular structures in order to assemble the epithelial cytoskeleton.[10] There are two families of keratins, namely type I keratins, consisting of keratins 9 to 20 and 31 to 38, which are encoded by genes located on chromosome 17q, and type II keratins, consisting of keratins 1 to 8 and 81 to 86, which are encoded by genes located on chromosome 12q.[2, 11] Autosomal dominant mutations of KRT1 and KRT16 genes encoding keratins 1 (K1) and 16 (K16) respectively have been described in families suffering from diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK).[12] The KRT1 mutation seen in Unna-Thost keratoderma seems to affect the supramolecular interactions of the keratin filaments through the damage caused to the amino-terminal end.[13] The epidermolytic form of the diffuse palmoplantar keratoderma was shown to develop as a result of autosomal dominant mutations of KRT1 and KRT9 genes.[12] The mutations observed in Vörner keratoderma appear to affect the assembly and stability of the filaments through the error that occurs in the central part of the proteins.[14] These genetic defects lead to the occurrence of a histologic image consisting of marked non-epidermolytic/ epidermolytic hyperkeratosis, moderate acanthosis and hypergranulosis along with a mild superficial dermal lymphocytic infiltrate.[15] The histological features of NEPPK are non-specific and the absence of epidermolytic hyperkeratosis differentiates Unna-Thost keratoderma from Vörner disease.[2] Electron microscopy shows normal and abnormal keratohyaline granules located in the lower stratum granulosum and in stratum spinosum.[2, 12]

In our case, a previously performed biopsy established the diagnosis of NEPPK.

The differential diagnosis includes other forms of inherited and acquired palmoplantar

afecțiuni sunt identice din punct de vedere clinic iar examenul histopatologic are un rol deosebit de important în diferențierea celor două boli. Hiperkeratoza epidermolitică apare în boala Vörner dar pot fi necesare biopsii multiple pentru stabilirea diagnosticului.[2, 16] Testarea genetică poate ajuta, de asemenea, la diferențierea celor două afecțiuni.[2, 12]

Sindromul Naxos este o afecțiune rară cu transmitere autozomal recesivă caracterizată prin păr asemănător cu lâna și keratodermie palmo-plantară asociată cu cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept. Boala este determinată de o deleție de două baze de la nivelul genei plakoglobinei, localizate pe cromozomul 17q21.[16, 18] Părul lănos este prezent la naștere, în timp ce keratodermia palmo-plantară apare în primul an de viață iar cardiomiopatia se dezvoltă în general până la adolescență.[17, 18]

Keratodermia palmo-plantară este prezentă și în sindromul Huriez, o afecțiune rară cu transmitere autozomal dominantă. Cu toate acestea, pacienții care suferă de această boală au și scleroatrofia extremităților distale și modificări unghiale hipoplastice.[19]

Sindromul Olmsted este o genodermatoză rară caracterizată prin keratodermie palmo-plantară mutilantă și plăci keratozice periorificiale. Numeroși pacienți asociază însă, de asemenea, alopecie difuză, modificări unghiale, leukokeratoză și pseudoainhum. Etiologia exactă nu este pe deplin înțeleasă, dar în literatura de specialitate au fost descrise atât forme sporadice cât și forme ereditare de boală. O mutație la nivelul TRPV-3 (*engl. Transient Receptor Potential Vanilloid-3*) localizat pe cromozomul 17p13 a fost identificată la majoritatea pacienților care sufereau de această boală, iar o mutație a MBTPS2 (*engl. Membrane-Bound Transcription Factor Protease, Site 2*) a fost identificată în sindromul Olmsted cu transmitere recesivă X-linkată.[20, 21]

Mal de Meleda este o altă keratodermie palmo-plantară cu transmitere autozomal recesivă ce trebuie diferențiată de sindromul Unna-Thost. Mutații la nivelul genei SLURP1 (*engl. Secreted Leukocyte Antigen-6/Urokinase-type Plasminogen Activator Related Protein-1*) au fost identificate la pacienții care prezentau această boală. Afecțiunea debutează la scurt timp după

keratodermas (Table 3). Vörner disease is the most important differential diagnosis. The two disorders are clinically identical and the histopathological examination has a paramount importance in distinguishing the two diseases. Epidermolytic hyperkeratosis occurs in Vörner disease but multiple biopsies are often required to establish the diagnosis.[2, 16] Genetic testing could also help differentiate the two disorders.[2, 12]

Naxos syndrome is a rare autosomal recessively inherited disease characterised by woolly hair and diffuse palmoplantar keratoderma associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. The disease is determined by a two base-pair deletion in the gene for plakoglobin which is located at 17q21.[16-18] The woolly hair is present since birth, the palmoplantar keratoderma occurs during the first year of life and the cardiomyopathy usually develops by adolescence.[17, 18]

Palmoplantar keratoderma is also present in Huriez syndrome, a rare disorder with autosomal dominant inheritance. However, patients presenting this disorder also have scleroatrophy of the distal extremities and hypoplastic nail changes.[19]

Olmsted syndrome is a rare genodermatosis characterized by bilateral mutilating palmoplantar keratoderma and periorificial keratotic plaques. Many patients however also associate diffuse alopecia, nail abnormalities, leukokeratosis and pseudoainhum. The exact aetiology is not completely understood, both sporadic and inherited cases having been reported. A mutation in the transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV-3) on 17p13 was identified in most patients suffering from this disease and a mutation in membrane-bound transcription factor protease, site 2 (MBTPS2) was identified in recessive X-linked Olmsted syndrome.[20, 21]

Mal de Meleda is another autosomal recessive palmoplantar keratoderma that must be differentiated from Unna-Thost syndrome. Mutations in the secreted leukocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator related protein-1 gene (SLURP1) have been identified in patients suffering from this disorder. The disease onset is shortly after birth or in early infancy. The

naștere sau în prima copilărie. Hiperkeratoza depășește marginea laterală și trece pe partea dorsală, determinând un aspect de "mănuși și șosete", și are caracter progresiv, boala avansând odată cu înaintarea în vârstă.[2, 3, 22] Pacienții care suferă de această boală prezintă și leziuni periorificiale, hiperhidroză, modificări unghiale și brahidactilie.[3]

Keratodermia Greither este o keratodermie palmo-plantară rară, progresivă, care depășește marginea laterală palmo-plantară, cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin hiperkeratoză la nivelul palmelor și plantelor cu extensie laterală și dorsală într-o distribuție de "mănuși și șosete", asociată cu hiperhidroză. Plăcile hiperkeratotice pot fi observate și la nivelul genunchilor și coatelor iar pseudoainhum a fost de asemenea raportat.[2, 3, 23]

Tratamentul este similar pentru toate tipurile de keratodermie[16] și ar trebui să țină cont de factori precum severitatea bolii și vârsta pacientului.[2] Debridarea mecanică, tratamentul local, tratamentul sistemic precum și tratamentul complicațiilor și afecțiunilor asociate trebuie luate în considerare atunci când ne confruntăm cu un pacient cu keratodermie palmo-plantară.[3] Debridarea mecanică poate fi efectuată cu o lamă sau o freză dentară și ajută la reducerea maselor keratotice în zonele dificile.[2, 3] Aplicațiile locale de acid salicilic, acid benzoic, acid lactic, creme cu uree, precum și propilenglicol 50% în cremă apoasă sub ocluzie pe parcursul mai multor nopți au fost de asemenea asociate cu rezultate favorabile.[2, 3] Retinoizii sistemici au fost asociați cu unele rezultate bune. Cu toate acestea, având în vedere faptul că pacienții necesită tratament pe parcursul întregii vieți, reacțiile adverse, inclusiv fragilitatea epidermică, le limitează utilitatea.[3, 12] Infecțiile fungice și bacteriene se pot asocia, necesitând la rândul lor tratament topic sau chiar sistemic.[3]

În cazul prezentat de noi pacienta a primit tratament local cu preparate keratolitice și keratoplastice, rezultatele fiind favorabile.

Concluzii

Keratodermiile palmo-plantare sunt un grup de afecțiuni ereditare sau dobândite caracterizate prin îngroșarea pielii la nivelul palmelor și plantelor. Boala Unna-Thost este o KPPNE

hyperkeratosis is transgredient, as it progresses to the dorsal surface in a glove and stocking distribution, and progredient, as it worsens with age.[2, 3, 22] Patients suffering from this disorder also present periorificial lesions, hyperhidrosis, nail changes and brachydactyly.[3]

Greither keratoderma is a rare, progredient and transgredient palmoplantar keratoderma with autosomal dominant inheritance characterized by hyperkeratosis of the palms and soles with lateral and dorsal extension in a glove and stocking distribution associated with hyperhidrosis. Hyperkeratotic plaques can also be observed on the knees and elbows and pseudoainhum has been reported.[2, 3, 23]

The treatment is similar for all keratodermas[16] and should take into account factors like the severity of the disease and the age of the patient.[2] Mechanical debridement, topical treatment, systemic therapy, as well as the treatment of complications and associated disorders should all be considered when dealing with a patient with palmoplantar keratoderma.[3] Mechanical debridement can be performed with a blade or a dental drill and helps reduce keratotic masses in problematic areas.[2, 3] Topical applications of salicylic acid, benzoic acid, lactic acid, creams containing urea, as well as 50% propylene glycol in aqueous cream under occlusion for several nights have been associated with good results.[2, 3] Systemic retinoids have shown some success. However, since patients require a life-long treatment, the adverse events, including epidermal fragility, limit their usefulness.[3, 12] Dermatophyte and bacterial infections can occur and require topical or even systemic treatment.[3]

In the case we are presenting, the patient was treated with topical keratolytic and keratoplastic agents, to which she had a favourable response.

Conclusions

Palmoplantar keratodermas are a group of various inherited or acquired afflictions characterized by thickening of the skin of palms and soles. Unna-Thost disease is a NEPPK inherited in an autosomally dominant manner which occurs during childhood and has a lifelong

moștenită în mod autozomal dominant, care se instalează în timpul copilăriei și evoluează pe parcursul întregii vieți. Raportăm cazul rar al unei paciente cu KPPNE care, în ciuda afecțiunii severe care îi limita mobilitatea mâinilor, a reușit să lucreze într-o fabrică de textile.

duration. We report a rare case of NEPPK in a patient who, despite the serious affliction which limited the mobility of the hand, managed to work in a textile factory.

Bibliografie/Bibliography

1. Jean-Hilaire Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, Jean-Marie Lachapelle. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles*. Elsevier Masson, 6th Edition, 2017. ISBN: 9782294746499
2. Jean L. Bologna, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini. *Bologna, Dermatology*, vol. 1. Mosby, 2nd Edition, 2008. ISBN-10: 1416029990
3. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Education, 8th Edition. ISBN-10: 0071669043
4. Dalle S, Becuwe C, Balme B, Thomas L. Venlafaxine-associated Psoriasiform Palmoplantar Keratoderma and Subungual Hyperkeratosis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 999-1000
5. Virendra N. Sehgal, Kabir Sardana, Sonal Sharma, Dharmendra Raut. Hereditary Palmoplantar (Epidermolytic) Keratoderma: Illustration Through a Familial Report. *Skinmed*, 3(6): 323-332, 2007
6. Lucker GP, Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. The Hereditary Palmoplantar Keratoses: an Updated Review and Classification. *Br J Dermatol*. 131(1): 1-14, Jul 1994
7. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(2):123-40.
8. Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, 3rd Edition, 2009. ISBN: 978-3-540-29312-5
9. Küster W, Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna-Thost with type Vörner. Thost's family revisited 110 years later. *Acta dermato-venereologica*. 1992;72(2):120-2.
10. Fraser RDB, MacRae TP, Rogers GE. *Keratins: Their Composition, Structure and Biosynthesis*. Bannerstone House: Charles C Thomas, 1972. ISBN-10: 0398022836
11. Hanukoglu I, Fuchs E. The cDNA sequence of a Type II Cytoskeletal Keratin Reveals Constant and Variable Structural Domains among Keratins. *J Biol Chem*. 258(3): 915-924, Jul 1983
12. Sybert VP. *Genetic Skin Disorders*. Oxford University Press, 2nd Edition, 2010. ISBN-10: 0195397665
13. Lucker GP, van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical Calcipotriol in the Treatment of Epidermolytic Palmoplantar Keratoderma of Vörner. *Br J Dermatol*. 130:543-5, 1994
14. Irvine AD, Paller AS. Molecular Genetics of the Inherited Disorders of Cornification: an Update. *Curr Probl Dermatol*. 14:84-6, 2002
15. Elder DE. *Lever's histopathology of the skin*. Lippincott Williams & Wilkins, 9th Edition, 2008. ISBN-10: 9780781773638
16. Sterry W, Paus R, Burgdorf W, Holtermann H. *Dermatology*. Thieme clinical companions. 2006.
17. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease: cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006 Dec;1(1):4.
18. Islam AM, Rahman MT, Chowdhury AH. Cardiocutaneous syndrome (Naxos disease) in a Bangladeshi boy. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2016 Oct;6(5):462.
19. Sekar SC, Srinivas CR. Huriez syndrome. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2008 Jul 1;74(4):409.

20. Choi JY, Kim SE, Lee SE, Kim SC. Olmsted Syndrome Caused by a Heterozygous p. Gly568Val Missense Mutation in TRPV3 Gene. Yonsei medical journal. 2018 Mar 1;59(2):341-4.
21. Zeeshan M, Jha AK, Chaudhary RK. Olmsted syndrome with lateral supraciliary madarosis and clubbing: A rare case report. Indian dermatology online journal. 2018 Mar;9(2):114.
22. Perez C, Khachemoune A. Mal de Meleda: a focused review. American journal of clinical dermatology. 2016 Feb 1;17(1):63-70.
23. Leonard AL, Freedberg IM. Palmoplantar keratoderma of Sybert. Dermatology online journal. 2003;9(4):30.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Carmen Elena Dugan-Opaiț
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș"
Secția Dermatologie, București

Correspondance address: Carmen Elena Dugan-Opaiț
"Victor Babeș" Hospital of Infectious and Tropical Diseases
Dermatology Department, Bucharest