

## Hallazgos clínicos y moleculares de la paquioniquia congénita tipo 2 (PC-2)

Francisco Cammarata-Scalisi<sup>1\*</sup>, Ken Natsuga<sup>2</sup>, Ellen Toyonaga<sup>2</sup>, Wataru Nishie<sup>2</sup>, Hiroshi Shimizu<sup>2</sup>, Frances Stock<sup>3</sup>, Melisse Milano<sup>4</sup>, Pierina Petrosino<sup>4</sup>, Asmiria Arenas de Sotolongo<sup>4</sup> y Yoel Medina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela; <sup>2</sup>Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Universidad de Hokkaido, Sapporo, Japón; <sup>3</sup>Unidad de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela; <sup>4</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela; <sup>5</sup>Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

### Resumen

La paquioniquia congénita (PC) está formada por un grupo de alteraciones que presentan un patrón de herencia autosómico dominante caracterizado por presentar distrofia ungueal hipertrófica. Existen dos subtipos clínicos principales: tipo 1 (PC-1) y tipo 2 (PC-2); este último se diferencia por cursar con esteatocistoma múltiple (EM) y/o presencia de dientes al nacer, y puede ser confirmado por mutaciones en el gen de la queratina KRT6B o KRT17. A continuación, se presenta el caso de una paciente femenina de 33 años de edad que presentó una mutación en sentido errado en el gen KRT17 (c.280C>T, p.Arg94Cys), y se discuten los diferentes hallazgos clínicos encontrados con esta mutación en la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Paquioniquia congénita tipo 2. KRT17. c.280C>T.

### Abstract

Pachyonychia congenita is a group of autosomal dominant inheritance pattern disorders characterized by hypertrophic nail dystrophy. There are two main clinical subtypes: type 1 and 2. Pachyonychia congenita type 2 is readily differentiated from type 1 by multiple steatocysts and/or presence of natal teeth and can be confirmed by mutations of KRT6B and KRT17. We report the case of a 33-year-old female patient with the missense mutation in KRT17 gene (c.280C>T, p.Arg94Cys) and discuss the several clinical features found with this mutation in the literature. (Gac Med Mex. 2015;151:270-2)

**Corresponding author:** Francisco Cammarata Scalisi, francocammarata19@gmail.com

**KEY WORDS:** Pachyonychia congenita type 2. KRT17. c.280C>T.

#### Correspondencia:

\*Francisco Cammarata Scalisi  
Unidad de Genética Médica  
Departamento de Puericultura y Pediatría  
Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
Nivel Mezzanina  
Mérida 5101, Venezuela  
E-mail: francocammarata19@gmail.com

Fecha de recepción: 08-04-2014  
Fecha de aceptación: 01-06-2014

## Introducción

La PC está formada por un grupo de alteraciones que presentan un patrón de herencia autosómico dominante caracterizado por distrofia ungueal hipertrófica. Existen dos subtipos clínicos principales: tipo 1 (OMIM 167200), también llamado síndrome de Jadassohn-Lewandowsky, y tipo 2 (OMIM 167210), o síndrome de Jackson-Lawler<sup>1</sup>. Se presentan con frecuencia de forma oligosintomática y pueden cursar con hiperhidrosis, queratodermia palmoplantar, leucoplasia oral y queratosis pilaris<sup>2</sup>. La PC-2 se diferencia de la PC-1 por cursar con EM y/o de dientes al nacer. La PC-2 está causada por mutaciones en el gen de la queratina *KRT6B*, localizado en 12q13.13, que codifica la queratina de tipo II del citoesqueleto 6B, o en el gen *KRT17*, ubicado en 17q21.2, que codifica la queratina de tipo I del citoesqueleto 17<sup>1</sup>.

El EM (OMIM 184500) es una entidad infrecuente caracterizada por múltiples quistes dérmicos originados en las glándulas pilosebáceas<sup>2</sup>. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante o es de naturaleza esporádica. Aparece en la adolescencia en forma de múltiples quistes asintomáticos en la región axilar, el tronco, el escroto y las áreas proximales de las extremidades, debido a la alta densidad de las unidades pilosebáceas desarrolladas en esas zonas; es infrecuente en la cara y el cuero cabelludo<sup>3</sup>. Al igual que la PC-2, el EM es causado por la mutación del gen *KRT17*<sup>4</sup>. A continuación, se presenta el caso de una paciente femenina de 33 años de edad que presentó una mutación en sentido errado en el gen *KRT17* (c.280C>T, p.Arg94Cys), y se revisan los diferentes hallazgos clínicos encontrados con esta mutación en la literatura.

## Presentación del caso

Se trata de una mujer de 33 años de edad, hipertensa controlada, que presenta una alteración en las uñas de los dedos de los pies de color pardoamarillento desde el nacimiento; posteriormente se evidenció engrosamiento y disqueratosis (Fig. 1). En la adolescencia aparecieron múltiples lesiones en la cara, el cuello y el tronco, incluida el área genital, de apariencia quística, consistencia dura, color piel o amarillento y tamaño variable (0.4-1.6 cm), compatibles con esteatocistoma. La madre de la paciente, cinco tíos maternos y su abuela materna tuvieron afección en las uñas y la piel.

El estudio histopatológico mostró una formación quística revestida por células epiteliales estratificadas, sin puentes intercelulares netos y con capas celulares periféricas



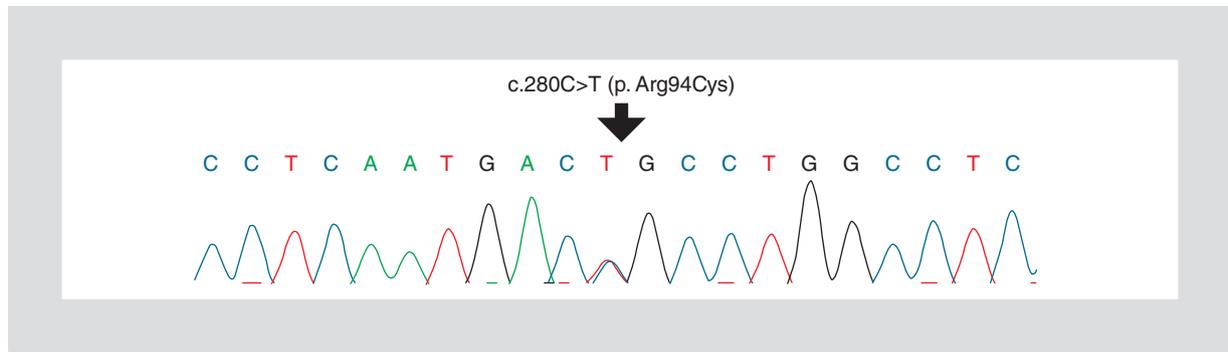
**Figura 1.** Uñas de los dedos de los pies de color pardoamarillento con engrosamiento y disqueratosis.

dispuestas en empalizadas. Estas células no presentaron capa granular y las próximas a la luz se evidenciaron tumefactas con citoplasma más pálido. La queratinización observada era abrupta y compacta en el espesor de la pared, y se identificó un pequeño acino sebáceo, hallazgos que son compatibles con el esteatocistoma.

Se secuenciaron los genes *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT16* y *KRT17* por medio de la extracción de ADN genómico a partir de una muestra de saliva. El análisis reveló una mutación heterocigota (c.280C>T, p.Arg94Cys) en el gen *KRT17* (Fig. 2). Además, se detectaron polimorfismos de nucleótido simple en los genes *KRT6A* (rs17845411, rs376545, rs17099719, rs12581781), *KRT6B* (rs428894, rs445185, rs11860693, rs388626) y *KRT16* (rs7406899). La numeración de los polimorfismos de nucleótido simple está registrada en la base de datos dbSNP del *National Center for Biotechnology Information*. Se encontraron además cambios de aminoácidos (c.482C>T, p.Ala161Val, heterocigotos) en el gen *KRT6A* y (c.55G>A, p.Gly19Arg, heterocigotos) en el *KRT16*. Estos dos cambios de aminoácidos no figuran en la base de datos dbSNP ni en el navegador de 1,000 genomas. Este estudio se realizó en el Departamento de Dermatología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Hokkaido, en Sapporo (Japón).

## Discusión

La PC es una genodermatosis infrecuente que produce una importante hiperqueratosis ungueal. Fue descrita por primera vez en 1716 por Carl Musaeus en su tesis doctoral. En 1904, Muller C describió un caso de PC y, en 1906, Jadassohn J y Lewandowsky F observaron otro caso; desde entonces ha sido conocida con esos epónimos<sup>5</sup>. En Venezuela el primer caso se documentó en



**Figura 2.** Mutación de tipo cambio de sentido, heterocigota (c.280C>T, p.Arg94Cys), en el gen *KRT17*, que produce un cambio de aminoácido de arginina en la posición 94 a cisteína en la queratina de tipo I del citoesqueleto 17.

1964, en una tesis de grado denominada «Contribución al estudio de las genodermatosis en Venezuela»<sup>6</sup>.

La PC está formada por un grupo de alteraciones de la queratinización causadas por la mutación de uno de cuatro genes de la queratina<sup>7</sup>. Como ya se ha mencionado, las alteraciones en el gen *KRT17* pueden manifestarse en la PC-2 y el EM<sup>2</sup>, ya que la citoqueratina 17 se expresa fundamentalmente en el lecho ungueal, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas<sup>5</sup>. La mitad de los casos se deben a mutaciones *de novo* y la otra mitad se heredan como una enfermedad autosómica dominante, como el presente caso; las variaciones fenotípicas intrafamiliares son de causa desconocida<sup>2</sup>.

Las citoqueratinas son proteínas heterodímeras que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales. Todas presentan una estructura proteínica similar, que consiste en un dominio helicoidal central que se encarga de la polimerización de estas proteínas para formar los tonofilamentos de queratina. Este dominio central circular está subdividido en segmentos: 1A, 1B, 2A y 2B, y por ligandos flexibles: L1, L12 y L2. Las secuencias al inicio de la hélice 1A y al final de la hélice 2B son los puntos más importantes para el ensamblaje de los filamentos intermedios, y es ahí donde se producen las mutaciones que dan lugar a este tipo de entidades<sup>5</sup>.

La mutación de tipo transición de citosina a timina en el gen *KRT17* comentada en este informe fue inicialmente presentada por Covello, et al.<sup>8</sup> en dos familias que produjeron un cambio en el aminoácido arginina por cisteína en la posición 94 de la proteína. Ésta produjo la abolición del sitio de reconocimiento para la enzima de restricción *Aci I*. A pesar de que estas dos familias tenían la misma mutación, la primera, de origen caucásico americano, exhibió PC-2 y EM y la segunda, de origen caucásico holandés, sólo EM. Posteriormente, en China se presentó esta misma mutación en pacientes con EM<sup>9</sup>. Finalmente, una familia originaria de Oriente Medio presentó esta mutación de

forma homocigótica y clínicamente mostraron PC-2, lesiones ampollares con fisuras además de úlceras en manos y pies, hiperqueratosis folicular y alopecia. Tanto la mutación estudiada como la (c.275A>G, pAsn92Ser) han sido la más frecuentemente encontradas en el gen *KRT17*, y ambas presentan variación fenotípica, produciendo frecuentemente PC-2 y ocasionalmente EM<sup>10</sup>.

Por lo tanto, el caso comentado representa el quinto caso familiar con la mutación (c.280C>T, p.Arg94Cys) en el gen *KRT17*, el cual presenta tanto PC como EM. En este caso se presentó variación intrafamiliar, de causas desconocidas, así como variación interfamiliar al comparar con otros casos revisados en la literatura. Es la primera vez que se documenta esta mutación en Latinoamérica, y con esto se hace referencia a la amplia distribución a nivel mundial. Además de la mutación estudiada, la paciente presentó cambios no encontrados previamente en los genes *KRT6A* y *KRT16* y se detectaron polimorfismos de nucleótido simple en los genes *KRT6A*, *KRT6B* y *KRT16*.

## Bibliografía

1. Qiang W, Kaibo W, Tienan L, et al. A novel mutation of keratin 17 gene in a pedigree with pachyonychia congenita type 2. *Int J Dermatol*. 2013;52(1):117-9.
2. Duarte GV, Cunha R. Do you know this syndrome? Pachyonychia congenita. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1222-7.
3. Kamra HT, Gadgil PA, Ovhal AG, Narkhede RR. Steatocystoma multiplex-a rare genetic disorder: a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):166-8.
4. Zang D, Zhou C, He M, Ma X, Zhang J. A novel mutation (p.Arg94Gly) of keratin 17 in a Chinese family with steatocystoma multiplex. *Eur J Dermatol*. 2011;21(1):142-4.
5. Roche-Gamón E, Mahiques-Santos L, Vilata-Correll JJ. Paquioniquia congénita. *Piel*. 2006;21:72-8.
6. Pinto J. Paquioniquia congénita. Reporte de un caso. *Dermatol Venez*. 1967;8:186-90.
7. Eliason MJ, Leachman SA, Feng BJ, Schwarz ME, Hansen CD. A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):680-6.
8. Covello SP, Smith FJ, Sillevius Smitt JH, et al. Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol*. 1998;139(3):475-80.
9. Wang X, Shi Y, Ye Y, et al. [Keratin 17 gene mutation in patients with steatocystoma multiplex]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001;81(9):540-3.
10. Wilson NJ, Pérez ML, Vahlquist A, et al. Homozygous dominant missense mutation in keratin 17 leads to alopecia in addition to severe pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1921-4.