



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

SÍNDROME DE OLMSTED
COMUNICACIÓN DE UN CASO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA :
DRA. ZULEMA MARIN MONTOYA

TUTOR:
DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS

MÉXICO, D.F. 2014

**SINDROME DE OLMSTED.
COMUNICACION DE UN CASO**

**DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS**



ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
CASO CLÍNICO	3
DISCUSIÓN	7
REFERENCIAS	13
ANEXOS	17

RESUMEN

El síndrome de Olmsted, descrito por primera vez en 1927, es una queratodermia palmo-plantar difusa, asociada a otras alteraciones. Inicia al nacimiento con eritema periorificial desarrollando progresivamente hiperqueratosis en forma paralela a las lesiones palmo-plantares. Hasta ahora no hay tratamiento curativo, los retinoides orales pueden ser de utilidad y los cuidados generales mejoran la calidad de vida. Presentamos el caso de una niña con Síndrome de Olmsted señalando los avances en las bases genéticas de esta alteración en los últimos 3 años.

Palabras clave: Síndrome de Olmsted, queratodermia palmo-plantar, queratodermia periorificial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Olmsted (SO) es una genodermatosis rara caracterizada por queratodermia palmo-plantar (QPP) y periorificial. La mayoría de los casos cursan con alopecia y prurito (1). Las placas hiperqueratósicas periorificiales están presentes al nacimiento como placas eritematosas bien delimitadas; la queratodermia palmoplantar inicia en los primeros meses de la vida y progresa hasta la mutilación de los dedos; dicha progresión es lenta en algunos pacientes mientras que en otros avanza rápidamente (2).

CASO CLÍNICO

Lactante menor femenina de 5 meses de edad originaria del estado de Chiapas producto de gesta 3, cesárea 3, con control prenatal inadecuado (historia de infección de vías urinarias y preeclampsia); antecedentes perinatales, patológicos personales y familiares sin importancia para su padecimiento actual. La paciente fue traída a nuestra consulta por presentar una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades: de cabeza afecta piel cabelluda (predominantemente área occipital), región retroauricular, pabellones auriculares (predominantemente conchas) incluyendo conductos auditivos externos (Figura 1) y área perioral; de tronco afecta cuello (Figura 1), axilas, región perianal y perineal (Figura 2), y de extremidades superficie palmar de los dedos de las manos y dorsal de falanges distales, y superficie plantar de ambos pies en forma focal (Figura 3). La morfología de las lesiones se caracterizó por placas eritematosas hiperqueratóticas bien

delimitadas de diferentes tamaños. Presenta además contracturas y pérdida de movilidad de dedos de manos y pies predominantemente de falanges distales con aumento de volumen del tercer dedo de mano izquierda y segundo de mano derecha así como pseudoanhiom en este último y en el primer dedo de pie izquierdo (Figura 4). La dermatosis la notaron los padres a los veinte días de vida extrauterina en cabeza con diseminación al resto de los segmentos afectados en días agregándose prurito importante. Recibió tratamiento en su lugar de origen (antihistamínicos, antimicóticos, antimicrobianos tópicos y sistémicos) sin respuesta.

Al resto de la exploración física se encontró con peso bajo (percentil 5) para la talla (percentil 50). La presencia de placas hiperqueratósicas en los conductos auditivos externos no permitieron la visualización de las membranas timpánicas.

Con las características clínicas descritas se hizo el diagnóstico de Síndrome de Olmsted y se practicó una biopsia de piel plantar en la que se demostró la presencia de hiperqueratosis con paraqueratosis e hiperplasia liquenoide con papilomatosis (queratodermia palmoplantar [Síndrome

de Olmsted]), por lo que se procedió a su evaluación integral.

Audiología corroboró la imposibilidad de visualizar las membranas timpánicas. Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral con estímulo de click, polaridad rarefacción y alterna demostraron audición normal para tonos altos del lado derecho e hipoacusia superficial para tonos altos del lado izquierdo.

Oftalmología refirió orbita, medios transparentes, reflejos pupilares, fondo, agudeza visual y motilidad sin alteraciones; membrana conjuntival hiperémica (+).

Genética concluyó que se trata de una entidad autosómica dominante e inicia asesoramiento genético como entidad de novo autosómico dominante.

Nutrición plantea la estrategia para recuperación del estado nutricional de la niña a quien calificó con una desnutrición crónica agudizada de intensidad moderada.

La niña ha acudido regularmente a sus citas a la consulta de dermatología hasta el mes de julio del 2013, aunque no al resto de sus citas con los diferentes servicios por los que fue

valorada. En su última cita se ha incrementado su estado de desnutrición con detención en su desarrollo y crecimiento. Las lesiones cutáneas en general se han mantenido estables con menos hiperqueratosis (Figura 5), incluyendo área perianal y perineal sin embargo la queratodermia palmoplantar se ha incrementado (Figura 6 y 7) importantemente particularmente en los últimos 6 meses con la presencia de fisuras.

Su manejo ha sido además de medidas generales con queratolíticos, queratoplásticos, emolientes y antibióticos tópicos. Estos últimos de manera intermitente cuando ha sido necesario particularmente en fisuras periorificiales. El tratamiento sistémico con retinoides orales se inició con acitretina hasta hace 1 año ya que no se ha podido conseguir en el mercado, usando en su lugar isotretinoína con resultados pobres.

DISCUSIÓN

El SO es una alteración de la queratinización de la que se han publicado menos de 50 casos en la literatura. Dado su predominio en varones (dos tercios de los casos) se ha propuesto que el modo de herencia es recesiva ligada al X, sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos, y hay casos publicados con herencia dominante ligada al X y autosómica dominante ⁽³⁻⁶⁾.

Las queratodermias palmo-plantares (QPP) hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades las cuales se clasifican en tres grupos: aisladas, focales y puntatas, en los dos primeros la QPP puede ser aislada o asociarse con otras alteraciones y en el tercero la QPP suele ser aislada. El SO corresponde al grupo de las QPP difusas asociadas a otras alteraciones, su inicio es al nacimiento o durante los

primeros meses de la vida, es simétrica, transgrediens, mutilante, con hiper o hipohidrosis y distrofia ungueal.

La descripción hecha por Olmsted en 1927 fue seguida por otras publicaciones hasta 1962, 1967 y 1972⁷, y es hasta la década de los ochentas cuando las publicaciones de SO se vuelven más periódicas en la literatura, siendo Mevorah et al¹ quien hace una revisión de 32 casos publicados hasta el 2005.

Además de la QPP las placas periorificiales hiperqueratósicas son la otra característica clásica del SO, sin embargo como se ha establecido en la literatura estas placas hiperqueratósicas pueden afectar como en nuestra paciente además cuello, axilas e ingles presentándose como placas lineales aunque pueden estar presentes como queratosis folicular¹.

Además de la alopecia difusa se han descrito alteraciones en el pelo como tricorexis nodosa, fracturas transversales y cambios en la cutícula.³

Otras manifestaciones del SO incluyen alteraciones oftalmológicas no documentados en nuestra paciente con afección severa de la córnea ⁸.

La presencia de hipoacusia para tonos altos en SO se documentó en nuestra paciente en forma asimétrica, en la literatura se ha descrito además sordera neurosensorial ¹.

Las manifestaciones orales del SO incluyen además de las periorales, leucoqueratosis y alteraciones dentales ⁹ condicionando dificultades para una adecuada alimentación con diferentes grados de desnutrición como en nuestro caso.

Otras alteraciones descritas incluyen hiperlaxitud articular y osteoporosis osteolítica de manos y pies, así como carcinoma de células escamosas en la QPP ^{1,10}.

El retraso en el desarrollo y crecimiento de los niños con SO descrito en el 25 % de los casos ¹ se relaciona por un lado con la queratodermia plantar que aumenta al iniciar la deambulación con presencia de fisuras y el consecuente dolor dificultando así el desarrollo psicomotriz de los niños y por el otro con la mutilación progresiva de los dedos.

Las infecciones recurrentes bacterianas y micóticas en las áreas hiperqueratósicas desde los primeros días de vida como en nuestro caso son comunes en el SO ^{1,9, 11-12}.

Los hallazgos histopatológicos muestran hiperqueratosis, orto o paraqueratósica, capa granulosa disminuida o ausente, acantosis, papilomatosis y en la dermis papilar se ha referido ² aumento de la vascularidad e infiltrado mononuclear.

El SO (OMIM 614594) es una enfermedad de difícil diagnóstico por su rareza, la sobreposición con algunas displasias ectodérmicas y otras genodermatosis con QPP, sin embargo la QPP mutilante mas la hiperqueratosis periorificial son distintivas, permitiendo establecer el diagnóstico correcto clínicamente.

El tratamiento al igual que en otras alteraciones de la queratinización continua siendo frustrante ya que, no existe un tratamiento curativo. La base del tratamiento tópico es el uso de queratolíticos y emolientes, su aplicación nocturna en forma oclusiva puede ser más efectiva. El tazaroteno tópico y el 5-fluorouracilo pueden ser de utilidad. La remoción mecánica de las placas hiperqueratósicas ayuda a

aliviar el dolor a la deambulación y evita la formación de fisuras; puede entrenarse a los padres en la realización de este procedimiento ¹³⁻¹⁴.

El manejo de la hiperhidrosis en los casos en que se presente es fundamental ya que puede interferir con las actividades habituales de manera significativa. El tratamiento de las infecciones secundarias (micóticas o bacterianas) ya sea tópico o sistémico debe indicarse cada vez que sea necesario

Los retinoides orales (acitretina a dosis de 0.1-0.5 mg/kg por día y con menor efecto isotretinoína a 0.5-1 mg/kg por día) pueden ser de utilidad, sin embargo la respuesta es parcial o mínima ya que si bien disminuyen la hiperqueratosis aumentan la fragilidad cutánea lo cual limita la dosis ^{8-9, 12-13}. Dados los efectos secundarios de los retinoides especialmente a largo plazo se ha propuesto su uso intermitente, sin embargo la recidiva es rápida. El efecto de los retinoides sintéticos especialmente la acitretina en el pseudoanquim ¹⁵ puede posponer por tiempo indefinido la cirugía para evitar la mutilación.

Como comentario final es importante señalar que si bien la patogénesis del SO no ha sido establecida, en los últimos años ha habido grandes avances en las bases genéticas de esta alteración de la queratinización. Lin et al ¹⁶ identificó el gen TRPV3 como el gen “responsable” del SO en 6 pacientes no relacionados con la mutación heterocigota p.Gly573Ser en 4 pacientes, una mutación diferente en el mismo aminoácido p.Gly573Cys en un paciente y la mutación heterocigota p.Trp692Gly en otro paciente. Lai-Cheong et al ¹⁷ encontró un caso más con la mutación p.Gly573Ser proponiéndola como una mutación patogénica recurrente en el SO. Esta mutación supone un aumento en la función controlada por este gen condicionando un aumento en la apoptosis de los queratinocitos con la consecuente hiperqueratosis en los niños afectados. Hay evidencias que sugieren que el gen TRPV3 juega un papel esencial en la queratinización, el crecimiento del pelo y probablemente en la sensación de prurito en los humanos por lo que la manipulación selectiva del gen TRPV3 podría tener un efecto terapéutico en alteraciones de la queratinización y el prurito ¹⁶⁻¹⁸.

REFERENCIAS

- 1.- Mevorah B, Goldberg E, Sprecher E et al. Olmsted syndrome: mutilating palmoplantar keratoderma with periorificial keratotic plaques. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 5266-72.
- 2.- Frias-Iniesta J, Sánchez-Pedreno P, Martínez-Escribano JA, et al. Olmsted syndrome: report of a new case. *Br J Dermatol* 1997; 136: 935-8.
3. - Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, Caputo R. Olmsted syndrome in twins. *Arch Dermatol* 1995; 131: 738-9.
- 4.- Rivers JK, Duke EE, Justus DW. Etretinate: management of keratoma hereditaria mutilans in four family members. *J Am Acad Dermatol* 1985;13: 43-9.
- 5.- Atherton DJ, Sutton C, Jones BM. Mutilating palmoplantar keratoderma with periorificial keratotic plaques (Olmsted's syndrome). *Br J Dermatol* 1990; 122: 245-52.

6.- Larrègue M, Callot V, Kanitakis J, Suau AM, Foret M. Olmsted syndrome: report of two new cases and literature review. *J Dermatol* 2000; 27: 557-68.

7.- Ruiz-Maldonado R, Lozano-Ferral N. Hiperqueratosis palmo-plantar mutilante con hipotriquia y con lesiones eritematoescamosas inguinales y perianales. *Int J Dermatol* 1972; 11:31-5.

8.- Judge MR, Misch K, Wright P, Harper JI. Palmoplantar and perioroficial keratoderma with corneal epithelial dysplasia: a new syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 125:186-8.

9.- Batra P, Shah N. Olmsted syndrome - A rare syndrome with oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 599-602.

10.- Ogawa F, Udono M, Murota H, Shimizu K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, et al. Olmsted syndrome with squamous cell carcinoma of extremities and adenocarcinoma of the lung: failure to detect lorcrin gene mutation. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 524-8

11.- Kress DW, Seraly MP, Falo L, Bong K, Jegasothy BV, Cohen B. Olmsted syndrome. Arch Dermatol 1996; 132: 797-800.

12.- Bergonse FN, Rabello SM, Barreto RL, Romiti R, Nico MMS, Aoki V, et al. Olmsted syndrome: The clinical spectrum of mutilating palmoplantar keratoderma. Pediatr Dermatol 2003; 20: 323-6.

13.- Redmond A, Allen N, Vernon W. Effect of scalpel debridement on the pain associated with plantar hyperkeratosis. J Am Podiatr Med Assoc 1999; 89: 515-9.

14.- Daoud MS, Randle HW, Yarborough JM. Dermabrasion of the hyperkeratotic foot. Dermatol Surg 1995; 21: 243-4.

- 15.- Peris K, Salvati EF, Torlone G, et al. Keratoderma hereditarium mutilans (Vohwinkel's syndrome) associated with congenital deaf-mutism. *Br J Dermatol* 1995; 132: 617-20
- 16.- Lin Z, Chen Q, Lee M, et al. Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of Olmsted syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 558-64.
- 17.- Lai-Cheong JE, Sethuraman G, Ramam M, et al. Recurrent heterozygous missense mutation, p.Gly573Ser, in the TRPV3 gene in an Indian boy with sporadic Olmsted syndrome. *Br J Dermatol* 2012; 167: 440-2.
- 18.- Montell C. Preventing a perm with TRPV3. *Cell* 2010; 141: 218-20.

ANEXOS

Figura 1

Placas eritemato-queratósicas. Note la afectación del conducto auditivo externo.



Figura 2

Placas eritemato-queratósicas periorificiales características.



Figura 3

Queratodermia plantar focal.



Figura 4

Además del eritema e hiperqueratosis note el aumento de volumen y pseudoanquim del primer dedo.



Figura 5

Persistencia de las placas eritematosas periorificiales y en pliegues con menos hiperqueratosis.



Figura 6

Queratodermia palmar simétrica, transgrediens, mutilante.



Figura 7

Queratodermia plantar difusa, note la simetría.

