

## Le cheratodermie palmo-plantari ereditarie

P. PATRONE\*, S. DASTOLI\*, F. PICCIRILLO\*, G. STINCO\*

RIASSUNTO: Le cheratodermie palmo-plantari ereditarie.

P. PATRONE, S. DASTOLI, F. PICCIRILLO, G. STINCO

*Le Cheratodermie palmo plantari ereditarie sono alterazioni della cheratinizzazione caratterizzate da ispessimento dello strato corneo dell'epidermide. Le abbiamo classificate in base alle modalità di trasmissione in autosomiche recessive ed autosomiche dominanti e in base alla distribuzione delle lesioni in diffuse, focali e punctate. Inoltre abbiamo descritto le alterazioni genetiche e l'associazione con altre patologie.*

*La Sindrome di Unna-Thost-Vörner e la forma più frequente e se ne distinguono 2 varianti: epidermolitica e non epidermolitica; può associarsi a sclerodattilia. Molte Cheratodermie palmo plantari possono accompagnarsi a disturbi dell'udito (S. KID, S. di Clouston), Carcinomi (KID, s. di Howell-Evans, s. di Huriez), alterazioni di unghie e capelli (s. di Clouston, s. di Olmsted), oculari (s. di Richner-Hanhart).*

*Talvolta le manifestazioni cutanee causano deformazioni, come nel caso della s. di Vöwinkel, che possono portare ad amputazioni spontanee. Dal punto di vista istologico, in tutte le cheratodermie palmo plantari, si osserva ipercheratosi ortokeratotica, ipergranulosa, acantosi ed infiltrato infiammatorio superficiale, mentre in quelle epidermolitiche si riscontra vacuolizzazione dello strato granuloso e malpighiano.*

*La terapia si fonda sull'utilizzo di cheratolitici, Acitretina e in alcuni casi della chirurgia.*

SUMMARY: Ereditary Palmoplantar Keratodermas.

P. PATRONE, S. DASTOLI, F. PICCIRILLO, G. STINCO

*Palmoplantar keratodermas are disorders of keratinization characterized by a thickening of the horny layer of the epidermis. We have classified them in autosomal recessive and autosomal dominant forms: clinically, 3 distinct patterns of palmoplantar keratodermas may be identified on the basis of lesions distribution in diffuse, focal, punctate. In our discussion we have analyzed the different variants, identifying clinically each of them, and also the type of the genetic alteration which caused the cutaneous and systemic manifestations.*

*Unna-Thost-Vörner Syndrome is the most frequent one and it appears in two variants (epidermolytic or non-epidermolytic, it may be accompanied by sclerodactyly). Many palmoplantar keratodermas most often involve disturbance of hearing (i.e. KID syndrome and Clouston Syndrome), carcinomas (KID, Howell-Evans syndrome, Huriez syndrome), hair and nail alterations (Clouston, Olmsted).*

*At times, the cutaneous manifestation can produce deforming results, as for the Vöwinkel Syndrome which can lead to the amputation of the fingers. From an histological point of view, for all palmoplantar keratodermas, orthokeratotic hyperkeratosis with hypergranulation is observed, but those epidermolytic one are different due to the presence of vacuolated cells in the stratum spinosum and granulosum.*

*The treatment consists of keratolytics, Acitretin and in some cases of surgery.*

KEY WORDS: Citocheratine - Genodermatosi - Tirosinemia.  
Cytokeratins - Genodermatosis - Tyrosinemia.

Le cheratodermie ereditarie palmoplantari sono patologie costituite da ispessimento diffuso o focale dello strato corneo, dovute a disturbi della cheratinizzazione. Dal punto di vista del quadro clinico, degli aspetti isto-

logici, delle mutazioni genetiche, dell'associazione con altre patologie presentano caratteristiche di eterogeneità, pertanto numerose sono le classificazioni proposte (1-3).

Considerando che ogni classificazione ha i suoi limiti e le sue lacune, abbiamo adottato il criterio che ci è sembrato di più facile lettura, che le suddivide, sulla base delle modalità di trasmissione genetica, in forme autosomiche dominanti e forme autosomiche recessive e, sulla base del quadro clinico, in diffuse nummulari/lineari, e papulose o punctate (Tab. 1).

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DELLE CHERATODERMIE PALMO-PLANTARI.

CPP autosomiche dominanti	Diffuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. di Unna Thost Vörner</li> <li>• S. KID</li> <li>• Cheratoderma associata a carcinoma esofageo (S. di Howell Evans)</li> <li>• Cheratoderma progressiva (S. di Greither)</li> <li>• Cheratoderma mutilante (S. di Vowinkel)</li> <li>• S. di Olmsted</li> <li>• S. di Huriez</li> <li>• S. di Sybert</li> <li>• S. di Clouston</li> <li>• Cheratoderma palmo-plantare con sordità neurosensoriale</li> </ul>
	Nummulari lineari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratoderma striata (Brunauer-Fuhs)</li> <li>• Pachionichia congenita</li> </ul>
	Papulose punctate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratoderma palmoplantare punctata (Buschke-Fischer)</li> <li>• Acrocheratoelastoidosi</li> </ul>
CPP autosomiche recessive	Diffuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia di Meleda</li> <li>• S. di Gamborg Nielsen</li> <li>• S. di Nagashima</li> <li>• S. di Papillon Lefevre</li> <li>• S. Naxos e Carvajal</li> </ul>
	Nummulari lineari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratoderma disseminata con distrofia corneale</li> </ul>
	Papulose e punctate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. di Schöpf Schulze Passarge</li> </ul>

### **Cheratoderma palmo-plantare autosomiche dominanti diffuse (Fig. 1)**

È la più comune (incidenza di 1/100.000 in Europa) tra le forme di cheratodermie palmo-plantari autosomiche dominanti diffuse. Thost la descrisse per la prima volta nel 1881 inquadrandola tra le ittiosi palmari e plantari; successivamente Unna, nel 1883, la separò dalle Ittiosi denominandola cheratoderma palmo-plantare ereditaria. Vörner descrisse la varietà epidermolitica nel 1901; in seguito le due forme sono state ritenute due varianti di una stessa malattia, sulla base del *pattern* cheratinico mutato (4). È causata da una mutazione a carico di geni codificanti per le cheratine, localizzati sui cromosomi 17q12 e 12q13q (rispettivamente, cheratine 9 e 1). Sulla base del *pattern* cheratinico alterato possiamo avere due varietà istologicamente differenti (epidermolitica e non epidermolitica); sul piano clinico le due forme sono identiche, talvolta si riscontra qualche elemento bolloso nella forma epidermolitica. La malattia esordisce nei primi mesi di vita come un'ipercheratosi diffusa giallognola a localizzazione

palmo-plantare con un margine di demarcazione eritematoso di colorito rosso violaceo; è elettivamente limitata alle superfici palmo-plantari senza tendenza all'estensione. Talora si osserva sclero-atrofia delle dita con aspetto a bacchetta di tamburo simile alla sclerodattilia. Raramente possono rinvenirsi anche piccole placche cheratosiche in corrispondenza delle giunzioni interfalangee (*knuckle-pad*) e a livello di gomiti, ginocchia e flessure. Perdura stabilmente per tutta la vita manifestando una certa attenuazione in gravidanza. Talora può dare impotenza funzionale. Può essere associata ad atopia, ispessimento della lamina ungueale, iperidrosi con macerazione, spacchi ragadiformi, sovrainfezioni ed odore sgradevole.

### **Sindrome KID**

Il termine KID (Cheratitis – Ichthyosis – Deafness) è l'acronimo inglese di cheratoderma ittiosi e sordità; la malattia è una rara displasia ectodermica congenita, di cui in letteratura sono stati descritti circa 100 casi (5). Le mu-



Fig. 1 - Sindrome di Unna-Thost/Vörner: cheratodermia con eritema lilla-  
ceo alla periferia.

tazioni che determinano la patologia sono a carico del gene GJB2, codificante per la connessina 26. È caratterizzata dall'associazione di cheratodermia palmo-plantare diffusa, anidrosi, alopecia del capillizio delle ciglia e delle sopracciglia, sordità ed ittiosi. Le manifestazioni cutanee e quelle neurosensoriali compaiono sin dalle prime fasi della vita del soggetto, mentre quelle oculari, dovute ad una marcata neovascolarizzazione corneale, si presentano solo nell'infanzia. Per questo motivo il termine KID è sufficiente a rappresentare solo le fasi precoci della malattia e non il quadro clinico completo.

Anche se la prognosi generale della sindrome KID è buona, il paziente affetto da tale displasia ectodermica meriterebbe un approccio multidisciplinare (oculista, neuropsichiatra, dermatologo). È segnalata una maggiore suscettibilità alle infezioni ed un aumento del rischio di sviluppo di tumori maligni, soprattutto il carcinoma a cellule squamose.

### **Cheratodermia palmo-plantare associata a carcinoma esofageo (Sindrome di Howel Evans)**

È una cheratodermia palmo-plantare ereditaria diffusa molto rara, le cui mutazioni sono a carico di geni codificanti per le cheratine di tipo 1, localizzati sul cromosoma 17 nella regione telomerica q23. Dal punto di vista clinico è simile alla sindrome di Unna-Thost-Vörner; se ne differenzia per la comparsa più tardiva, verso i 10-15 anni. Benchè liscia e diffusa, la cheratodermia talvolta può assumere uno spessore più cospicuo nelle sedi di pressione. Si associa a rischio elevato di sviluppo di carcinoma esofageo che insorge nel 70% dei pazienti intorno ai 50 anni di età. Meno frequentemente può associarsi anche ad altre neoplasie viscerali (ovaio e mammella).

### **Cheratodermia palmo-plantare progressiva diffusa (sindrome di Greither)**

Descritta per la prima volta da Greither nel 1952, definita anche come cheratosi palmo-plantare *transgrediens* e *progrediens*, è una cheratodermia palmo-plantare diffusa (6). Il difetto genetico è localizzato sul locus 1p36.2-p34 (gene KRT1), gene codificante la cheratina 1, lo stesso ereditato nella eritrocheratodermia variabile.

Esordisce classicamente dopo il 2° anno di vita, sebbene siano state descritte forme comparse subito dopo la nascita. Si osserva ipercheratosi palmo-plantare diffusa e simmetrica talora con piccole depressioni, con eritema violaceo ai bordi ed iperidrosi simile alla cheratodermia palmo-plantare di Unna-Thost-Vörner ma con tendenza alla estensione; interessamento costante del dorso di mani e piedi (*transgrediens*) fino a coinvolgere la cute di avambracci, gomiti, gambe e ginocchia (*progrediens*). Diviene poi stazionaria nell'età adulta e tende alla regressione parziale dopo la 6ª decade di vita.

### **Cheratodermia palmo-plantare mutilante (Sindrome di Vöwinkel)**

È una cheratodermia ereditaria diffusa molto rara, la cui alterazione si localizza sul gene GJB2 codificante per la connessina 26 localizzato sul cromosoma 13q11-q12. Compare nell'infanzia o nella prima adolescenza. L'ispessimento presenta fini depressioni in superficie assumendo così un aspetto "crivellato", "a favo d'ape". Lesioni ipercheratosiche isolate di aspetto lineare o caratteristicamente a "stella marina" possono comparire sui gomiti, sulle ginocchia, sul dorso delle mani e dei piedi. Caratteristica peculiare è la comparsa, nella tarda adolescenza, di bande fibrotiche costrittive (*pseudo-ainhum*) che possono portare allo strangolamento fino all'autoamputazione delle dita interessate (7). Si associa ad alopecia cicatriziale e non cicatriziale, ipercheratosi inguinale e perianale, ittiosi, distrofie ungueali, labio-palatoschisi, asimmetria facciale, sordomutismo; l'entità del deficit uditivo dipende dalla localizzazione della mutazione all'interno del gene. In questa forma accanto alle classiche terapie (cheratolitici, derivati della vit. A, crioterapia) è indicata anche la terapia chirurgica volta alla rimozione delle lacinie fibrose.

### **Cheratodermia palmo-plantare di Olmsted (ipercheratosi palmoplantare mutilante con ipercheratosi periorifiziale)**

La malattia sembrerebbe sporadica. È stata suggerita una possibile trasmissione autosomica dominante o

recessiva legata al cromosoma X (difetto ancora non ben compreso; probabilmente è a carico di geni codificanti per alcune cheratine come la 1 e la 10) (8). Esordisce nella prima adolescenza ed è caratterizzata dall'associazione di cheratodermia palmo-plantare diffusa, bilaterale e *transgrediens*, papule cheratosiche in sede periorificiale, distrofia ungueale. La patologia ha un decorso lento ma progressivo con l'instaurarsi, in maniera simile alla sindrome di Vöwinkel, di aspetti mutilanti con contrattura delle dita. Si associano, alopecia, leucocheratosi orali, iper-anidrosi, ipercheratosi follicolare formante placche o disposta in senso lineare in corrispondenza delle flessure, soprattutto quelle antecubitali.

### Sindrome di Huriez

La malattia è dovuta a mutazione di un gene localizzato sul cromosoma 4q23, il cui prodotto risulta sconosciuto. È stata descritta riduzione delle cellule di Langerhans nei pazienti affetti da tale genodermatosi.

La dermatosi si manifesta con una caratteristica triade: ipercheratosi diffusa e simmetrica delle regioni palmo-plantari, sclero-atrofia diffusa e congenita delle mani con sclerodattilia, distrofie ungueali (ipo-aplasia, solcature ungueali, clubbing, ecc.) (9).

In definitiva prevalgono gli aspetti sclerotici su quelli cheratosici. Altri aspetti meno frequenti sono la ipo-idrosi e le contratture in flessione delle dita. La patologia si associa in circa un 15% dei pazienti, soprattutto nella 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> decade di vita, a sviluppo di epitelomi spinocellulari dotati di elevato potere metastatico e associati ad anomalie dell'anti-oncogene p53 (10). È riportata una maggiore incidenza di cancro dello stomaco.

### Sindrome di Sybert

È stata descritta per la prima volta da Sybert nel 1988 (11); è una cheratodermia palmo-plantare diffusa, ereditaria, estremamente rara, simile alla Greither, ma più severa in quanto può essere complicata da autoamputazioni digitali. Il difetto genetico rimane per ora ancora sconosciuto.

Esordisce entro il primo anno di vita con eritema, ipercheratosi e desquamazione a carico delle superfici palmo-plantari con caratteristica distribuzione a guantocalzino. Inoltre, placche ipercheratosiche compaiono frequentemente a gomiti e ginocchia. Si associa ad iperidrosi e *pseudo-ainhum* con autoamputazioni digitali.

### Sindrome di Clouston

Responsabile della malattia è il gene GJB6 (12), codificante per la connessina 30, localizzato in regione

pericentromerica del cromosoma 13; più rara è la mutazione a carico del gene GJB2 (connessina 26) che è stata riscontrata nella popolazione franco-canadese.

Clinicamente si presenta nella sua classica espressione con ipercheratosi palmo-plantare diffusa, che può assumere un aspetto papillomatoso con numerose piccole fissurazioni (13); non è infrequente la comparsa di placche cheratosiche a livello di gomiti, ginocchia e dorso delle articolazioni interfalangee delle mani (*knuckle pads*). Si possono riscontrare inoltre alterazioni delle unghie e dei peli. Quelle dei peli hanno aspetto variabile e possono essere caratterizzate da un semplice diradamento o da una franca alopecia non cicatriziale, che può interessare non solo il cuoio capelluto, ma anche le sopracciglia, le ciglia, le ascelle e il pube.

Le alterazioni ungueali sono estremamente variabili e possono essere costituite da semplici distrofie o da ipo-aplasie ungueali. Si associa a sordità neuro-sensoriale, polidattilia, sindattilia, ritardo mentale, fotofobia, sordomutismo, strabismo, anomalie scheletriche.

### Cheratodermia palmo-plantare associata a sordità neurosensoriale

Una forma a sé stante può essere considerata la cheratodermia palmo-plantare associata a sordità neuro-sensoriale, caratterizzata da una trasmissione di tipo materno dovuta a mutazione puntiforme del DNA mitocondriale (A7445G mtDNA) (14, 15).

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate dall'associazione di ipercheratosi palmo-plantare diffusa e sordità neurosensoriale progressiva senza altre caratteristiche cliniche distintive.

### Cheratodermie palmo-plantari autosomiche nummulari-lineari

#### *Cheratodermia palmoplantare striata di Bruanuer-Fuhs-Siemens (Fig. 2)*

In base al difetto genetico si distinguono 2 forme:

- *Tipo I*: difetto a carico dei geni codificanti per le desmogleine-desmocolline localizzati sul cromosoma 18q12; recentemente è stato dimostrato che la mutazione interessa il gene della desmogleina I;
- *Tipo II*: difetto a carico del gene codificante per le desmoplachine localizzato sul cromosoma 6.

Braun Falco ha attribuito alcune varianti di cheratodermia palmo-plantare striata a mutazioni a carico del gene codificante per le cheratine.

Esordisce verso la seconda-terza decade di vita. Le lesioni ipercheratosiche delle mani assumono un aspetto





Fig. 2 - Sindrome di Brunauer-Fuhs-Siemens.

nummulare ai palmi e lineare alle dita ove tendono a debordare sul dorso (*transgrediens*) (16). Ai piedi le lesioni tendono invece ad assumere un aspetto arciforme o talvolta ad isolotti. Sono descritti casi con estensione fino ai gomiti o alle ginocchia (*progrediens*).

I microtraumatismi continui, legati all'attività professionale, possono aumentare ulteriormente lo spessore dell'ipercheratosi che può però attenuarsi alla cessazione dell'attività lavorativa.

Si associa a ipercheratosi sub-ungueale, iposensibilità recettoriale, ipoplasia dello smalto dentario.

In letteratura è riportato un caso di associazione con neoplasie (melanoma) (17).

### Pachionichia congenita (PC)

Le mutazioni che causano la malattia sono a carico dei geni codificanti per le cheratine 6a e 16 per la PC-1 e cheratine 6b e 17 per la PC-2 (18,19). Sono stati riportati anche casi a trasmissione autosomica recessiva. L'età di comparsa delle varie manifestazioni è variabile, ma la distrofia ungueale di solito si presenta entro il primo mese di vita.

Se ne distinguono 2 varietà:

**PC-1** (Jadassohn-Lewandowsky): è caratterizzata dalla triade ipercheratosi palmo-plantare focale, distrofia ungueale e leucoplachia orale. Possono essere presenti ipercheratosi follicolare e lesioni bollose delle superfici palmoplantari. L'alterazione ungueale più comune è rappresentata dall'oncogrifosi.

**PC-2** (Murray-Jackson-Lawler): si differenzia dalla PC-1 per la mancanza della leucoplachia mentre in più presenta cisti epidermoidi multiple, candidosi mucosale cronica, capelli lanosi, lingua fissurata e dentatura presente già alla nascita.

Può talora svilupparsi verso la seconda-terza decade di vita e si parla allora di PC tardiva. Molto raro è la variante di PC ad insorgenza precoce o tardiva con solo coinvolgimento ungueale.

### Cheratodermie palmo-plantare autosomiche dominanti *punctate* (Fig. 3)

La patologia è caratterizzata da una penetranza variabile: i cromosomi mutati sarebbero il 15.Q22.2 ed il 15Q22.31. Insorge in maniera lenta ed insidiosa verso i 15-30 anni con numerose papule cheratosiche localizzate a livello palmo-plantare, di dimensioni variabili e che tendono a diventare prominenti talora configurando un cono cutaneo; sono irregolarmente distribuite, affossate nell'epidermide e raramente diffondono sul dorso (*transgrediens*). La rimozione del tappo cheratosico lascia una piccola depressione simile ad un "cratere lunare" con orletto cheratosico periferico. Sono di solito asintomatiche ma talvolta possono dare dolore. Si associano a patologie neurologiche, iperidrosi, neoplasie (intestinali e polmonari), distrofie ungueali, artriti HLA-B27 associate, ulcere duodenali e alterazioni corneali.

### Acrocheratoelastoidosi di Costa

Il gene mutato è localizzato sul cromosoma 2 (20); tale alterazione determina un difetto di secrezione di fibre elastiche (filaggrina) da parte dei fibroblasti. Esordisce nella maggior parte dei casi prima dei 20 anni, con



Fig. 3 - Cheratodermia di Buscke Fischer.

numerose piccole papule di colorito bianco-giallastro, talora ombelicate o verrucose, talora confluenti in placche localizzate nella parte marginale delle superfici palmo-plantari, nel punto di passaggio verso le superfici dorsali (21). Talora assumono un aspetto ad “acciottolato” e sono asintomatiche. Raramente le lesioni possono interessare per intero le superfici palmo-plantari assumendo un aspetto diffuso. Possono inoltre localizzarsi anche a livello delle articolazioni interfalangee o alle pieghe ungueali. Peculiarità istologica è la presenza di elastossidi.

### **Cheratodermie palmo-plantari autosomiche recessive diffuse**

#### *Malattia di Meleda (Fig. 4)*

Il nome deriva da Mljet (Meleda), isola dell'Adriatico. E' stata riscontrata mutazione a carico del gene SLURP-1 sito sul cromosoma 8q24.3; SLURP-1 è espresso nello strato granuloso ed influenza la differenziazione cellulare (22).

Esordisce attorno ai 6 mesi di vita con la comparsa di un eritema palmo-plantare che ben presto diviene cheratosico. La piena espressività clinica viene raggiunta verso il secondo anno di età e la progressione è lenta ma continua e può avvenire in senso *transgrediens*, con interessamento del dorso, dapprima delle dita e poi anche di mani e piedi e *progredivens*, con interessamento di polsi, avambracci, gomiti e di caviglie, gambe e ginocchia.

Talvolta può assumere aspetti particolari come ad esempio quello di placche isolate tipo lichen verrucoso o di placche psoriasiformi ai gomiti e alle ginocchia. Si possono riscontrare associazioni con iperidrosi, mace-

razione cutanea, dolore, eritema periorale, distrofie ungueali (striature, ipercheratosi subungueale, pachionichia, onicogrifosi) e talvolta con ritardato sviluppo psichico.

### **Cheratoderma palmoplantare tipo Gamborg-Nielsen**

Il difetto genetico non è noto. Considerata come una variante più grave della malattia di Meleda, si presenta con una spiccata e diffusa ipercheratosi palmo-plantare talora circoscritta da un bordino periferico eritematoviolaceo. Spesso è possibile ritrovare placche cheratosiche anche in corrispondenza delle articolazioni interfalangee delle dita (*kncuckle pads*). Sono state descritte forme con estensione dell'ipercheratosi al dorso delle mani (*transgrediens*). Talora si apprezzano aspetti mutilanti con bande fibrotiche costrittive attorno le dita.

### **Sindrome di Papillon-Lefevre**

Responsabile è un gene codificante per la catepsina C, localizzato sul cromosoma 11q14.1-q14.3. Il deficit di questa proteina determina un'alterazione dei processi differenziativi epidermici e della fagocitosi batterica generando una suscettibilità alle infezioni (23). Esordisce verso il 1° anno di età, completandosi verso il 7°. Si manifesta con una diffusa ipercheratosi palmo-plantare, a bordo netto ed eritematoso. Si estende in senso *transgrediens* e *progredivens* verso malleoli, tibia, ginocchia e gomiti. Si osserva aracnodattilia con falangi terminali ad artiglio. Costante è l'associazione con una grave parodontite con caduta prematura sia dei denti decidui, sia di quelli permanenti, secondaria ad una gengivite suppurativa ed emorragica cronica da *A. actinomycetem comitans*. Si possono riscontrare iperidrosi, infezioni piogene cutanee e degli organi interni, calcificazioni della dura meninge e ritardo mentale.

### **Autosomiche recessive nummulari/lineari**

### **Sindrome di Richner-Hanhart**

(tirosinemia di tipo II o tirosinemia oculocutanea) È sostenuta da un deficit enzimatico della Tirosina-Amino-Transferasi (TAT) epatica, il cui gene mappa sul locus 16q21.1-q22.3. Il deficit enzimatico causa riduzione della trasformazione della tirosina in p-idrossifenilpiruvato (24). Si presenta con una triade patognomonica: manifestazioni cutanee, oculari e psichiche.



Fig. 4 - M. di Meleda.

In sede palmo-plantare compaiono placche ipercheratosiche circoscritte e dolorose (25), spesso associate ad iperidrosi. Ai palmi le lesioni prediligono le eminenze, alle piante invece le zone sottoposte a maggior carico. La presenza di dolore associato alle lesioni cheratosiche è un aspetto di rilievo ai fini diagnostici. Le alterazioni oculari compaiono entro le prime 2 settimane di vita con fotofobia, dolore, lagofalmo, opacità corneali, ulcerazioni dendritiche profonde fino alla formazione di cicatrici. Le manifestazioni psichiche sono costituite da ritardo mentale di grado variabile e disturbi comportamentali che possono culminare in azioni di automutilazione.

Ai fini diagnostici risulta fondamentale la valutazione degli elevati livelli sierici ed urinari di tirosina (tirosinuria) e dei suoi metaboliti. La dieta povera in tirosina e fenilalanina rappresenta il cardine terapeutico e dovrebbe essere instaurata quanto prima per prevenire il ritardo mentale.

### **Autosomiche recessive papulose o punctate**

### **Sindrome di Schöpf-Schulz-Passarge (displasia ectodermica palmo-plantare)**

Il gene responsabile della malattia non è stato ancora identificato.

Si osservano papule cheratosiche localizzate in sede palmo-plantare, talora confluenti fino ad assumere un aspetto diffuso associate ad ipodontia, ipotricosi, distrofie ungueali ed idrocistomi apocrini del margine ciliare e della regione perioculare (26). Si associa a neoplasie quali carcinomi squamo- e basocellulari, tumori follicolari, poromi eccrini, siringo-fibroadenomi eccrini.

#### *Istologia*

Nelle forme non epidermolitiche si osserva notevole ipercheratosi ortocheratosica, ipergranulosa, acantosi ed infiltrato infiammatorio superficiale.

Nelle forme epidermolitiche si osserva ipercheratosi ortocheratosica, ipergranulosa con numerosi e grandi granuli, cellule vacuolizzate nello strato granuloso e mal-

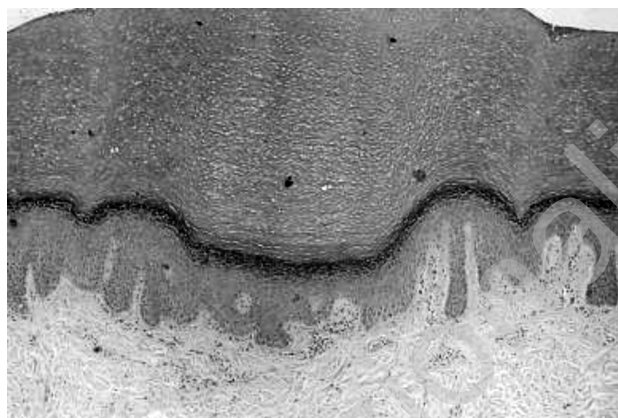


Fig. 5 - Marcata ipercheratosi con depressione a scodella in Cheratoderma di Busche Fischer.



Fig. 6 - Vacuolizzazione dell'epidermide in s.di Unna-Thost-Vorner.

pighiano; nel derma superficiale è presente un modesto infiltrato infiammatorio cronico.

Nelle varietà nummulari o che presentano elementi punctati si possono riscontrare depressioni dell'epidermide o la presenza di lamelle corneidi.

### **Terapia**

La terapia si avvale di cheratolitici, acitretina (27) e in certi casi della chirurgia.

### **Bibliografia**

1. Lucker GPH, Van De Kerkhof PCM, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratoses: an updated review and classification. *Br J Dermatol* 1994; 131: 1-14.
2. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratoderms. *Clin Dermatol* 2005; 23: 15-22.
3. Kimyai-Asadi A, Kotcher LB, Jih MH. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratoderms. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 327-43.
4. Karadag AS, Simsek GG. A family of Unna-Thost disease with one of them showing findings of epidermolitic keratoderma.

- Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76(1):85.
5. Keratitis-Ichthiosis-Deafness Mazereeuw-Hautier J Ann Dermatol Venereol 2008 Jan;135 (1): 80-2
  6. Yong-Kwang Tay, M. D. What Syndrome Is This?. Pediatric Dermatol 2003; 20:3: 272-275.
  7. Atabay K., R. Yavuzner et al. Keratoderma Hereditarium Mutilans (Vohwinkel Syndrome): An Unsolved Surgical Mystery. Plastic and Reconstructive Surgery, 2001; 108: 5: 1276-1280.
  8. Inamadar A. C., Palit A. et al. What Syndrome Is This? Pediatric Dermatology 2004; 21: 5: 603-605.
  9. Patrizi A, Di Lernia V, Patrone P Palmoplantar keratoderma with sclerodactyly (Huriez syndrome). J Am Acad Dermatol 1992 May;26(5Pt2):855-7. Review.
  10. Watanabe E., Takai T., Ichihashi M. et Al. A Nonfamilial Japanese Case of Huriez Syndrome: p53 Expression in Squamous Cell Carcinoma. Dermatology 2003; 207: 82-84.
  11. Sybert VP et al. Palmar-plantar keratoderma: a clinical, ultrastructural, and biochemical study. J Am Acad Dermatol 1988;18:75.
  12. Lamartine J et al: Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. Nature Genet 26:142, 2000
  13. Clouston HR: A hereditary ectodermal dysplasia. Can Med Assoc J 21:18, 1929.
  14. Martin L et al. Inherited palmoplantar keratoderma and sensorineural deafness associated with A7445G point in the mitochondrial genome. BJD 2000; 143:876-883.
  15. Caria H. A7445G mtDNA mutation present in a Portuguese family exhibiting hereditary deafness and palmoplantar keratoderma. JEADV 2005; 19:455-458.
  16. Kotcher L. B., Ming H. Jih et Al. Striated palmoplantar keratoderma of Brunauner-fohs-Siemens. Int J Dermatol 2001; 40:644-645.
  17. Rubegni P., MD, Poggiali S. et Al. Acral Malignant Melanoma and Striated palmoplantar Keratoderma (Brunauer-Fohs-Siemens): a fortuitous association? Dermatol Surg 2004; 30:12 part 2.
  18. Munro CS. Pachyonychia congenita: mutations and clinical presentation. BJD 2001; 144:929-930.
  19. Vijaikumar M et al. Pachyonychia congenita: a case report. Pediatric Dermatology 2001; 6:541-543.
  20. Hu W., Cook T. F., Vicki G. J et Al. Acrokeratoelastoidosis. Pediatric Dermatology 2002; 19: 4: 320-322.
  21. Tsai S et al. Acrokeratoelastoidosis. International Journal of Dermatology 2005; 44: 406-407.
  22. Fischer J et al: Mutations in the gene encoding SLURP-1 in mal de meleda. Hum Mol Genet 10:875, 2001.
  23. Janjua SA et al Papillon-Lefèvre syndrome: Case report and review of the literature Dermatol Online Journal 2004; 10: 13.
  24. Madan V., gupta U. Tyrosinemia Type II with diffuse plantar keratoderma and self-mutilation. Clinical Dermatology 2005.
  25. Minami-Hori M. et al. Richner-Hanhart syndrome: Report of a case with a novel mutation of tyrosine aminotransferase. Jdermsci; 2006; 41: 82-84.
  26. Hampton PJ et al. A case of Schöpf-Schulz-Passarge syndrome. Clinical and experimental Dermatology. 2005; 30: 528-530.
  27. Lee M. R., Wong L-C F., O Fischer G. Papillon-Lefèvre syndrome treated with acitretin. Austr J Dermatol 2005; 46:199-201.

*Per richiesta estratti:*

P. Patrone  
SOC Clinica Dermatologica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Ple Santa Maria della Misericordia, 15  
33100 Udine