



## CASO CLÍNICO

# Acroqueratoderma aquagénica associada a uma mutação do gene da fibrose quística

V. Coelho-Macias\*, S. Fernandes, P. Lamarão, F. Assis-Pacheco e J. Cardoso

*Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal*

Recebido a 5 de junho de 2012; aceite a 31 de outubro de 2012

Disponível na Internet a 18 de abril de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Acroqueratoderma aquagénica;  
Fibrose quística;  
Aconselhamento genético

### KEYWORDS

Aquagenic keratoderma;  
Cystic fibrosis;  
Genetic counseling

**Resumo** Descrita em 1996, a acroqueratoderma aquagénica é uma entidade rara, caracterizada pelo aparecimento de pápulas edematosas palmares após contacto com água. Múltiplas associações foram enumeradas mas, recentemente, a associação a mutações do gene da fibrose quística foi demonstrada.

Descreve-se o caso de uma mulher de 18 anos, saudável, com prurido e edema palmar após imersão em água. O exame objetivo inicial não mostrava alterações mas, 5 min após imersão em água, observavam-se múltiplas pápulas esbranquiçadas palmares. O estudo do gene da fibrose quística (CFTR) revelou uma mutação F508del num dos alelos. A doente negava outras queixas ou história familiar relevante.

A acroqueratoderma aquagénica é uma entidade provavelmente subdiagnosticada que poderá constituir uma manifestação de mutações do gene CFTR, o que possibilitaria a identificação de portadores e aconselhamento genético.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Aquagenic keratoderma associated with a mutation of the cystic fibrosis gene

**Abstract** Reported for the first time in 1996, aquagenic keratoderma is a rare condition which is characterized by edematous flat-topped papules appearing on palmar skin after water immersion. Multiple anecdotal associations have been described but, recently, the association with cystic fibrosis gene mutations (CFTR) has been highlighted.

The authors describe an 18 year-old female, with one-month complaints of pruritus and swelling of palmar skin after water immersion. On examination, palmar skin was unremarkable but, 5 minutes after water immersion, multiple whitish papules became apparent. CFTR genotype study showed a F508del mutation in one allele. She had no other symptoms and no relevant family history.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [vmcmacias@gmail.com](mailto:vmcmacias@gmail.com) (V. Coelho-Macias).

Aquagenic keratoderma is probably an under-diagnosed entity that might represent a manifestation of CFTR mutations, making carrier state identification and genetic counseling possible. © 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A acroqueratoderma aquagénica foi descrita pela primeira vez em 1996 por English e McCollough<sup>1</sup>. Desde então, múltiplas designações foram utilizadas na literatura: acroqueratoderma papulotranslúcida reativa transitória<sup>1</sup>, acroqueratoderma ductal aquagénica<sup>2</sup> e queratoderma palmoplantar aquagénica<sup>3</sup>. Caracteriza-se por um espessamento das palmas, raramente atingindo as plantas, após breve imersão em água. Até à data, foram descritos na literatura, menos de 50 casos.

Apesar de múltiplas associações terem sido descritas, estudos recentes salientam a relação com as mutações no gene da fibrose quística (CFTR).

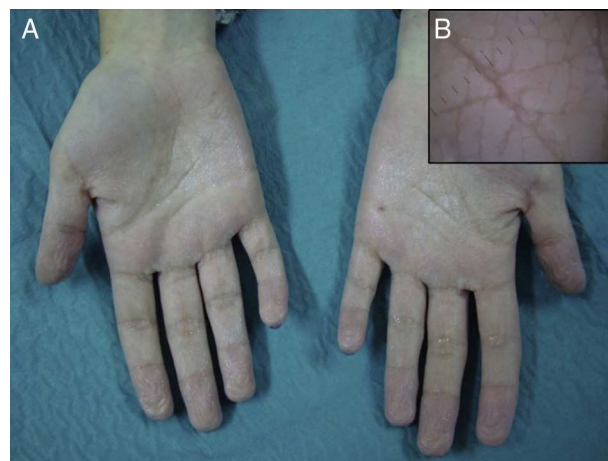
No presente artigo, os autores descrevem o caso clínico de uma doente com acroqueratoderma aquagénica associada a uma mutação do CFTR.

## Caso clínico

Doente do sexo feminino, 18 anos de idade, raça caucasóide, referia queixas de prurido e edema palmar após breve imersão em água, com um mês de evolução. A imersão em água quente desencadeava os sintomas mais rapidamente e a dermatose regredia espontaneamente 20 min após a secagem das mãos. Não referia sintomas nas plantas ou outras queixas associadas. A sua história pessoal e familiar era irrelevante. Ao exame objetivo, inicialmente, não se detetavam alterações (fig. 1) no entanto, 5 min após imersão das mãos em água, objetivavam-se múltiplas pápulas infracentimétricas, edematosas, de superfície aplanada e esbranquiçada dispersas nas superfícies palmares. A dermatoscopia mostrava pele edematosa com *ostia* dilatados (fig. 2). A biopsia

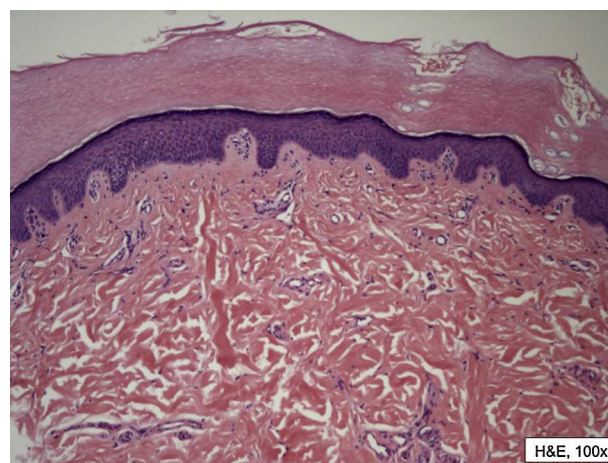


**Figura 1** Pele palmar no exame objetivo (antes da imersão em água).



**Figura 2** A: Pele palmar 5 min após imersão em água: notar aparecimento de múltiplas pápulas milimétricas, edematosas, esbranquiçadas e de superfície aplanada. B: Aspetto à dermatoscopia.

cutânea de uma pápula palmar após imersão em água revelava hiperortoqueratose, edema da derme, dilatação do acrossiringeo e *ostia* écrinos (fig. 3). O estudo do gene CFTR identificou uma mutação isolada F508. O teste do cloro no suor não foi efetuado. A doente foi medicada com cloreto de alumínio a 20%, tópico, com melhoria das lesões e queixas associadas. Tendo em conta o estado de portadora de



**Figura 3** Exame histopatológico de pápula palmar após imersão em água mostrando hiperortoqueratose, edema da derme e dilatação do acrossiringeo e *ostia* écrinos.

fibrose quística, a doente e os familiares foram enviados para aconselhamento genético.

## Discussão

A acroqueratodermia aquagénica é uma entidade rara, caracterizada por pápulas cor da pele ou esbranquiçadas, edematosas, de superfície aplanada e com *ostia* dilatados que se distribuem simetricamente nas palmas e nas faces laterais dos dedos. Raramente as plantas podem ser afetadas. Tipicamente, as lesões cutâneas surgem após breve contacto com água quente<sup>3,4</sup> ou fria<sup>1,2,5,6</sup> e regressam pouco tempo depois da secagem das mãos. Na ausência de contacto com água, a pele palmar e/ou plantar destes doentes não apresenta alterações ou pode verificar-se a presença de hiperlinearidade e múltiplas pápulas milimétricas esbranquiçadas<sup>5,7</sup>. Habitualmente, as lesões são assintomáticas mas podem estar associadas a queixas de prurido e ardor. Esta entidade é mais frequente no sexo feminino<sup>3,8-10</sup>, especialmente nos grupos etários mais jovens (idade de início entre 9-42 anos)<sup>11,12</sup>. Apesar de, inicialmente ter sido proposto um padrão de transmissão autossómico recessivo<sup>1</sup>, casos recentes sugerem uma transmissão autossómica dominante<sup>13</sup>. Tipicamente, o exame histológico da biopsia das lesões cutâneas (após exposição à água) demonstra hiperqueratose, ortoqueratose, dilatação do acrossiríngeo e dos *ostia* das glândulas écrinas.

Diversas associações foram descritas nos últimos anos, nomeadamente atopia<sup>14</sup>, terapêutica com inibidores da COX-2<sup>14,15</sup>, marasmo<sup>14</sup>, hiper-hidrose palmar<sup>14</sup>, fenómeno de *Raynaud*<sup>14</sup>, melanoma maligno<sup>1</sup>, doença de *Behçet*<sup>16</sup> e psoríase ungueal<sup>16</sup>. No entanto, os estudos mais recentes salientam a possível relação entre a acroqueratodermia aquagénica e a fibrose quística. Estima-se que mais de metade dos doentes com acroqueratodermia aquagénica (56,7%) tem fibrose quística diagnosticada<sup>17</sup>. Apesar de a acroqueratodermia aquagénica ser mais prevalente nos doentes com fibrose quística, Gild et al.<sup>14</sup> descreveram o primeiro caso associado a uma mutação isolada no gene CFTR, sugerindo assim que a acroqueratodermia aquagénica pudesse ser um sinal do estado de portador de fibrose quística.

A fisiopatologia da acroqueratodermia aquagénica permanece ainda desconhecida. Devido à concentração elevada de cloro no suor dos doentes com fibrose quística, foi sugerida a hipótese de que este aumento de cloro condicionaria um aumento na capacidade de retenção de água por parte dos queratinócitos<sup>18,19</sup>. No entanto, Berk et al.<sup>20</sup> comprovaram que não existe relação entre a concentração de cloro no suor e o grau de enrugamento cutâneo. Outras hipóteses continuam ainda a ser debatidas, nomeadamente a disfunção das glândulas écrinas<sup>4,21</sup>, disfunção nervosa<sup>22</sup>, hiperhidrose<sup>21</sup>, defeitos na função de barreira do estrato córneo<sup>5,6</sup>, oclusão dos *ostia* dos ductos écrinos<sup>2</sup> e fragilidade da parede dos ductos écrinos<sup>4</sup>.

De modo semelhante ao que foi descrito nesta doente, a mutação F508 é a que mais frequentemente está associada à acroqueratodermia aquagénica nos doentes com fibrose quística<sup>17</sup>. Apesar de esta ser a mutação mais frequente do gene CFTR (correspondendo a 70% das mutações

identificadas nos doentes com fibrose quística do norte da Europa)<sup>17,23</sup>, alguns autores especulam que esta mutação em particular possa representar um fator predisponente para a acroqueratodermia aquagénica<sup>17,20</sup>.

Foram descritas diversas modalidades terapêuticas, entre as quais cloreto de alumínio<sup>3,17</sup>, anti-histamínicos<sup>5</sup>, toxina botulínica<sup>7</sup> e iontoforese<sup>4</sup>, todas com resultados variáveis. Estão ainda descritos casos de remissão espontânea<sup>2,3,5,17</sup>.

No presente caso clínico, a acroqueratodermia aquagénica pode representar a única manifestação do estado de portadora de fibrose quística desta doente. Este facto salienta a importância de considerar e pesquisar este tipo de alterações genéticas nestes doentes. De forma semelhante, estas alterações cutâneas devem ser investigadas quer nos doentes com fibrose quística quer nos portadores de fibrose quística conhecidos, não só devido à existência de terapêuticas eficazes mas também devido ao facto de que novos casos e estudos poderão ajudar a esclarecer melhor a fisiopatologia de ambas as situações. Os autores acreditam que a acroqueratodermia aquagénica é uma entidade subdiagnosticada, que pode ser confundida com o empalidecimento e enrugamento fisiológico das palmas, provocado pela vasoconstrição normalmente associada à exposição prolongada à água<sup>24</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. English 3rd JC, McCollough ML. Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:686-7.
2. MacCormack MA, Wiss K, Malhotra R. Aquagenic syringeal acrokeratoderma: report of two teenage cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:124-6.
3. Yan AC, Aasi SZ, Alms WJ, James WD, Heymann WR, Paller AS, et al. Aquagenic palmoplantar keratoderma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:696-9.
4. Lowes MA, Khaira GS, Holt D. Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma associated with cystic fibrosis. *Australas J Dermatol.* 2000;41:172-4.

5. Itin PH, Lautenschlager S. Aquagenic syringeal acrokeratoderma (transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma). *Dermatology*. 2002;204:8–11.
6. Betlloch I, Vergara G, Albares MP, Pascual JC, Silvestre JF, Botella R. Aquagenic keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:306–7.
7. Diba VC, Cormack GC, Burrows NP. Botulinum toxin is helpful in aquagenic palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol*. 2005;152:394–5.
8. Pardo J, Sánchez-Motilla JM, Latasa JM. Queratodermia acuagénica de características atípicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:540–2.
9. Baldwin BT, Prakash A, Fenske NA, Messina JL. Aquagenic syringeal acrokeratoderma: report of a case with histologic findings. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:899–902.
10. Bardazzi F, Savoia F, Dika E, Tabanelli M, Giacomini F. Acquired aquagenic keratoderma. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:197–8.
11. Schmults C, Sidhu G, Urbanek RW. Aquagenic syringeal acrokeratoderma. *Dermatol Online J*. 2003;9:27.
12. Yalcin B, Artuz F, Toy GG, Lenk N, Alli N. Acquired aquagenic papulotranslucent acrokeratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:654–6.
13. Saray Y, Seçkin D. Familial aquagenic acrokeratoderma: case reports and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005;44:906–9.
14. Gild R, Clay CD. Aquagenic wrinkling of the palms in a cystic fibrosis carrier. *Australas J Dermatol*. 2008;49:19–20.
15. Vildósola S, Ugalde A. Queratodermia acuagénica inducida por celecoxib. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:537–9.
16. Pastor MA, González L, Kilmurray L, Bautista P, López A, Puig AM. Queratodermia acuagénica: 3 nuevos casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:399–406.
17. Katz Ka, Yan AC, Turner ML. Aquagenic wrinkling of the palms in patients with cystic fibrosis homozygous for the delta F508 CFTR mutation. *Arch Dermatol*. 2005;141:621–4.
18. Johns MK. Skin wrinkling in cystic fibrosis. *Med Biol Illus*. 1975;25:205–10.
19. Carder KR, Weston WL. Rofecoxib-induced instant aquagenic wrinkling of the palms. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:353–5.
20. Berk DR, Ciliberto HM, Sweet SC, Ferkol TW, Bayliss SJ. Aquagenic wrinkling of the palms in cystic fibrosis: comparison with controls and genotype-phenotype correlations. *Arch Dermatol*. 2009;145:1296–9.
21. Kabashima K, Shimauchi T, Kobayashi M, Fukamachi S, Kawakami C, Ogata M, et al. Aberrant aquaporin 5 expression in the sweat gland in aquagenic wrinkling of the palms. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:528–32.
22. Weinstein M, Ryan J, Rogers P. Letter: Skin wrinkling and nerve function. *Lancet*. 1974;2:907.
23. Kulczycki LL, Kostuch M, Bellanti JA. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet A*. 2003;116:262–7.
24. Wilder-Smith EP, Chow A. Water immersion wrinkling is due to vasoconstriction. *Muscle Nerve*. 2003;27:301–11.