



## **Acral peeling skin syndrome: descrizione di una rara genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva**

Federica Derlino, Camilla Vassallo, Gloria Roveda, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Acral Peeling Skin Syndrome: descrizione di una rara genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva***

L'Acral Peeling Skin Syndrome è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da un asintomatico clivaggio verificantesi o nello spessore dello strato corneo o tra lo strato corneo e lo strato granuloso. Il prevalente coinvolgimento delle sedi acrali (soprattutto mani e piedi) rende ragione del nome stesso della sindrome benché siano anche descritte in letteratura varianti generalizzate. Descriviamo il caso di un giovane paziente che presentava manifestazioni compatibili con tale rara genodermatosi.

### ***Acral Peeling Skin Syndrome: description of a rare autosomal recessive genodermatosis***

Acral Peeling Skin Syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by a painless blistering within the stratum corneum or at the junction of the stratum corneum and the stratum granulosum. As the name implies, the acral variant predominantly affects hands and feet, although a generalized variant has been described. Here we report the case of a young man with similar symptoms.

---

## **Introduzione**

L'Acral Peeling Skin Syndrome è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dal ricorrente sviluppo di bolle superficiali dovute ad una alterazione dello strato corneo. La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1921 da Fox con il nome di cheratolisi esfoliativa congenita; da allora sono stati utilizzati diversi appellativi per fare riferimento a tale rara patologia, quali: deciduous skin, familial continual skin peeling, e continual skin peeling syndrome, per arrivare poi alla dizione attuale, introdotta nel 1982 da Levy et al in un studio svolto su alcuni pazienti [1-2]. Tale genodermatosi si caratterizza clinicamente per il tipico sviluppo, in età pediatrica o nell'adolescenza, di uno spontaneo clivaggio ad un livello molto superficiale dell'epidermide, vale a dire nello spessore dello strato corneo o tra lo strato corneo ed il granuloso, con conseguente comparsa di bolle asintomatiche, flaccide e molto fragili, che si rompono facilmente lasciando erosioni superficiali. Queste ulti-

me, proprio in ragione dell'estrema superficialità, tendono a guarire facilmente, senza lasciare esiti cicatriziali o milia, ma solamente esiti iperpigmentati di rapida scomparsa. Come esplicito anche dal nome della sindrome, le sedi maggiormente colpite sono quelle acrali, rappresentate massimamente da mani e piedi, anche se in letteratura è riportato un caso di esclusiva localizzazione al volto in un bambino di 6 mesi [2]. Esistono poi forme generalizzate della malattia. Si annoverano inoltre due varianti della patologia: una prima infiammatoria, meno frequente, caratterizzata dalla comparsa delle lesioni su una base eritematosa ed una seconda, non infiammatoria, più comune, nella quale le lesioni bollose insorgono su una cute aflegmasica. Le manifestazioni della malattia sono cronico-recidivanti e caratteristicamente si riscontra un loro peggioramento con la stagione estiva, con l'esposizione alle alte temperature, con la sudorazione e con il contatto prolungato con l'acqua [3-5].

L'ipotesi eziopatogenetica attualmente più accreditata si basa su uno studio di Cassidy et al ed attribuisce un ruolo fondamentale alla transglutaminasi 5 (TG5), un enzima ubiquitario, espresso in modo particolare nell'epidermide, dove catalizza il cross-linking delle proteine strutturali (quali involucrina, loricrina, filaggrina e piccole proteine ricche in prolina), contribuendo così al processo di corneificazione e quindi alla vera e propria formazione dello strato corneo. Una mutazione missense di G113C sull'esone 3 di TGM5 (mappato sul braccio lungo del cromosoma 15) in condizione di omozigosi, determinerebbe la perdita di funzione di TG5 con conseguente arresto dell'assemblaggio dei costituenti dello strato corneo ed un suo risultante facile clivaggio [3]. Altre ipotesi vedrebbero invece coinvolte nella formazione delle bolle anomalie dei granuli di cheratoialina dello strato granuloso o ancora alterazioni aberranti delle placche desmosomiali [1-2]. Queste alterazioni patogeneetiche corrispondono, sul piano istopatologico, alla formazione di una bolla con un piano di clivaggio intracorneo o subcorneo, in assenza di infiltrato infiammatorio.

Le possibilità terapeutiche della Acral Peeling Syndrome sono attualmente scarse e poco soddisfacenti: gli emollienti o gli steroidi topici che vengono generalmente consigliati, infatti, sono scarsamente efficaci; i pazienti traggono invece un maggiore giovamento dalla terapia comportamentale volta ad evitare tutte le circostanze in grado di acuire la comparsa delle bolle.

Dati di letteratura associano inoltre la malattia ad altre condizioni patologiche quali: malattie del metabolismo, distrofie annessiali e problemi dello sviluppo (sessuale e non) e dell'accrescimento staturale [2].

## Caso clinico

Un ragazzo di 26 anni, di professione operaio, di origine albanese afferisce presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per la comparsa già dall'adolescenza di lesioni bollose localizzate alle mani ed ai piedi. Il paziente è in buone condizioni generali di salute e non assume alcun farmaco. In anamnesi, le lesioni si presentavano in modo cronico, non associate ad alcuna sintomatologia flogistica o pruriginosa e si caratterizzavano per un costante peggioramento con un aumento delle bolle ed conseguente aggravamento dell'esfoliazione, nella stagione estiva, al contatto prolungato con acqua ed in generale in associazione allo svolgimento di lavori manuali ed all'uso di scarpe anti-infortunistiche, aspetto particolarmente invalidante per il paziente in ragione della sua occupazione.

Al momento dell'esame obiettivo, il paziente presentava svariate lesioni vescico-bollose, superficiali, insorte su cute aflegmasica, localizzate soprattutto ai piedi: sia a livello digitale dorsale, sia a livello malleolare. Tali lesioni erano polimorfe, essendo alcune in formazione, altre in fase di rottura, altre ancora in fase di riassorbimento, con lievi esiti ipercromici (Figure 1 e 2). Alle mani, invece, non era visibile la comparsa di vescicole o bolle recenti, potendosi notare esclusivamente piccole aree tondeggianti ipercromiche iuxtarticolari, frutto del riassorbimento di vecchie lesioni (Figura 3).

Nell'inquadramento diagnostico di tali manifestazioni sono state escluse affezioni di natura allergica (eczema disidrosico) o infettiva (tinea manuum, stafilodermie) in base alla lunga durata clinica, associata all'assenza di segni flogistico-suppurativi e, nel sospetto di una malattia bollosa, è stata svolta una biopsia cutanea per esame istologico ed IFD ed un dosaggio degli auto-anticorpi (BP180; BP230). La sierologia è risultata negativa, così come negativa è risultata l'IFD, mentre l'esame istopatologico ha evidenziato il caratteristico clivaggio intracorneo in assenza di infiltrato infiammatorio (Figura 4). L'integrazione del reperto istopatologico e del dato clinico ha permesso di porre diagnosi di Acral Peeling Syndrome.

## **Discussione**

L'Acral Peeling Skin Syndrome è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla cronica formazione di bolle superficiali, con conseguente facile rottura ed esfoliazione, che interessa soprattutto le sedi acrali del corpo. Hashimoto e collaboratori descrivono una variante più infiammatoria ed una meno infiammatoria; inoltre esiterebbe una forma generalizzata con maggiori complicazioni cliniche. Rari casi di associazione all'atopia e ad alterazioni del metabolismo del rame o del ferro sono anche stati descritti [5].

Il quadro clinico con formazione di bolle fragili è aggravato da tutte quelle circostanze capaci di interagire in maniera traumatica, anche minima, con la barriera di uno strato corneo già intrinsecamente compromesso. Si tratta di una patologia molto rara ed in letteratura sono descritti casi aneddotici alcuni dei quali riproducono i medesimi aspetti clinico-patogenetici; molti di questi presentano, a differenza del nostro caso, una anamnesi precisa di familiarità, e questo dato rende più semplice il sospetto clinico di una patologia genetica e non infiammatoria; alcuni studi genetici hanno ormai definito un difetto a carico del gene che codifica per la transglutaminasi 5 (TGM5) [3]. Nel nostro caso, l'anamnesi familiare non ha evidenziato la presenza di altri componenti affetti, sebbene la completa ricostruzione della storia familiare risultasse difficoltosa per problemi di ordine linguistico. La diagnosi è stata comunque posta in ragione del quadro clinico caratteristico e soprattutto del dirimente dato istopatologico. Infatti la presenza di una bolla con piano di clivaggio intracorneo o tra lo strato corneo e lo strato granuloso, in assenza di infiltrato infiammatorio risulta essere patognomonica di Acral Peeling Syndrome, rivelandosi fondamentale anche in termini diagnostici differenziali. L'epidermolisi bullosa simplex, caratterizzata anch'essa dalla formazione di bolle in sede post-traumatica e quindi a livello soprattutto acrale, costituisce la principale diagnosi differenziale, che tuttavia viene esclusa da un'attenta analisi clinica e dall'evidenza istologica e genetica.

In diagnosi differenziale rientrano anche le malattie bollose autoimmuni acquisite, quali il pemfigo, ma anche il gruppo di malattie bollose sottoepidermiche, tra cui soprattutto l'epidermolisi bollosa acquisita (per via della frequente localizzazione acrale e su cute aflegmasica delle sue manifestazioni), che possono essere facilmente escluse tramite il quadro istopatologico e la negatività della IFD e della sierologia.

Benché vi siano svariati aspetti altamente suggestivi ed abbastanza stereotipati della diagnosi della Acral Peeling Syndrome, descritti anche in letteratura, il suo riconoscimento rimane spesso molto difficile. Ciò è da imputare sia alla rarità della patologia sia al suo elettivo interessamento di sedi dove facilmente si osservano altre affezioni più comuni: infatti, può essere attribuito un scarso significato alla localizzazione alle mani ed ai piedi, soprattutto in pazienti non pediatrici che svolgono attività manuali o lavorative esponendo la cute a stress meccanici, nei quali tali lesioni bollose possono essere confuse per banali bolle da frizione. L'importanza del riconoscimento diagnostico di questa patologia, malgrado le scarse possibilità terapeutiche, è data soprattutto dalla necessità di differenziarla da altre malattie affini che traggono però giovamento da terapie topiche o anche sistemiche, inutili nel caso

della Acral Peeling Syndrome, e dallo svolgimento, una volta posta diagnosi con certezza, di una serie di indagini ematochimiche volte a verificare la presenza di eventuali malattie metaboliche sottostanti, talora associate. Gli esami suggeriti, in particolare, sono rappresentati dal dosaggio di triptofano, IgE, ceruloplasmina, ferro, iron binding capacity, rame e proteine urinarie [2].

### **Tabelle e figure**



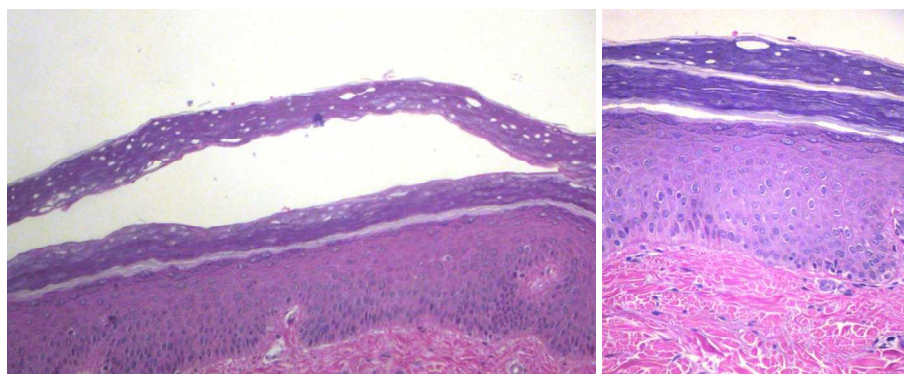
**Figura 1. Presenza al dorso dei piedi di lesioni vescico-bollose polimorfe: alcune in formazione, altre in fase di rottura, altre ancora in fase di riassorbimento.**



**Figura 2. Insorgenza di lesioni vescico-bollose su cute aflegmatica che a seguito della loro rottura lasciano una disepitelizzazione molto superficiale.**



**Figura 3. Presenza in sede iuxtarticolare di lesioni tondeggianti, lievemente ipercromiche, esito del riassorbimento di pregresse lesioni vescico-bollose.**



**Figura 4. Presenza di lesione bollosa con piano di clivaggio intracorneo, in assenza di infiltrato infiammatorio (Ematossilina-Eosina 10X destra; Ematossilina-Eosina 20X sinistra).**

---

### ***Bibliografia***

1. Wakade O, Adams B, Shwayder T. Acral Peeling Skin Syndrome: a Case of Two Brothers. *Pediatr Dermatol* 2009;3:328-330.
2. Janjua S A, Hussain I, Khachemoune A. Facial peeling skin syndrome: A case report and a brief review. *Int J Dermatol* 2007;46:287-289.
3. Cassidy AJ, Van Steensel MAM, Steijlen PM et al. A Homozygous Missense Mutation in TGM5 Abolishes Epidermal Transglutaminase 5 Activity and Causes Acral Peeling Skin Syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:909-917.
4. Shywayder T, Conn S, Lowe L. Acral peeling skin syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133:535-536.
5. Hashimoto K, Hamzavi I, Tanaka K et al. Acral peeling skin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1112-1119.