



# REVISTA MÈDICA INTERNACIONAL SOBRE LA SÍNDROME DE DOWN

[www.elsevier.es/sd](http://www.elsevier.es/sd)



## REVISIÓ

# Fisiopatologia i tractament de la xerosi i les alteracions orals en pacients amb trisomia 21

J. Piquero Casals<sup>a,\*</sup>, N. Serra Baldrich<sup>b</sup>, E. Rozas-Muñoz<sup>c</sup> i R. de Monserrat<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dermik - Clínica de Dermatologia Multidisciplinar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Laboratorios Leti SLU, Barcelona, España

<sup>c</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Rebut el 10 de març de 2017; acceptat el 17 d'octubre de 2017

Disponible a Internet el 29 November 2017

### PARAULES CLAU

Xerosi;  
Dermatitis perioral;  
Trisomia 21;  
Síndrome de Down;  
Cures cosmètiques

**Resum** Les característiques clíniques de la pell i la mucosa, així com les patologies dermatològiques dels pacients amb la síndrome de Down, són, de vegades cròniques i difícils de manejar. La xerosi interna i dermatitis perioral planteja un repte terapèutic a l'especialista. El maneig multidisciplinari i proactiu, que impliqui la família i el pacient i que sigui capaç d'entendre i seguir rutines, resulta fonamental per evitar complicacions comunes com la sobreinfecció. Les noves formulacions cosmètiques que inclouen actius capaços de protegir i restituir la funció de barrera serveixen per evitar les comorbiditats i l'ús excessiu de fàrmacs. Els autors fan una revisió de les principals patologies i condicions específiques de la pell, així com de les mesures per fer-ne un tractament correcte.

© 2017 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats.

### KEYWORDS

Xerosis;  
Perioral dermatitis;  
Trisomy 21;  
Down syndrome;  
Cosmetic care

### The pathophysiology and management of xerosis and mouth conditions in patients with Trisomy 21

**Abstract** The clinical features of the skin and mucosa as well as the dermatological pathologies of patients with Down syndrome are sometimes chronic and difficult to treat. Intense xerosis and perioral dermatitis result in a therapeutic challenge for the specialist. Multidisciplinary and proactive management involving the family and the patient who is able to understand and follow routines are fundamental to avoid common complications such as superinfection. New cosmetic formulations that include active agents capable of protecting and restoring barrier function are helpful in avoiding comorbidities and excessive drug use. The authors perform a review of the main pathologies and specific conditions of the skin as well as the measures for its correct management.

© 2017 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor per a correspondència.

Correu electrònic: [jaimepiquero@gmail.com](mailto:jaimepiquero@gmail.com) (J. Piquero Casals).

## Introducció

La síndrome de Down (SD) és el resultat d'un increment en el material genètic total o parcial del cromosoma 21, cosa que genera discapacitat intel·lectual, característiques morfològiques o fenotípiques i un risc de comorbiditats en diferents òrgans o sistemes<sup>1</sup>. La síndrome afecta aproximadament 1 de cada 1000 naixements, i la mitjana d'edat de sobrevida és de 50 a 60 anys. A més de presentar trastorns cardiovasculars, respiratoris, endocrinològics i metabòlics, els pacients amb la SD tenen una sèrie d'alteracions dermatològiques que els hi afecten de forma crònica la pell i les mucoses<sup>2,3</sup>.

Aquestes condicions, també en els casos en què són molt prevalents, sovint es desestimen perquè es consideren menys greus que la resta de comorbiditats. Tanmateix, les diverses alteracions cutànies poden afectar considerablement la qualitat de vida d'aquests pacients.

En la literatura trobem diverses i exhaustives revisions sobre les diferents patologies cutànies que presenten els pacients amb la SD, com ara: alopecia areata, vitiligen, alteracions unguials, calcinosi cutània i siringomes, entre d'altres<sup>3-8</sup>. En aquesta revisió només es comentarà la xerosi cutània i la dermatitis perioral, per ser dues manifestacions freqüents però poc descrites en la literatura. El coneixement d'aquestes alteracions permetrà entendre'n millor la possible etiologia i tractament, així com la prevenció de les complicacions.

## Xerosi

La xerosi o sequedat cutània és una manifestació freqüent en la SD. Tot i que no se'n coneix totalment l'etiologia, l'envelliment accelerat de la pell, així com l'alta prevalença de dermatitis atòpica que presenten aquests pacients, semblen ser els principals factors que predisposen al seu desenvolupament.

Les persones amb la SD presenten un envelliment prematur de la pell que no només es fa palès per la major predisposició a lentiginosi i arrugues cutànies, sinó també pel desenvolupament de xerosi amb eczematització secundària. Es calcula que al voltant d'un 70% dels pacients amb la SD tenen xerosi generalitzada de moderada a lleu, tot i que les zones on predomina la xerosi acostumen a ser els turmells, els genolls i les cames. La presència de xerosi porta el pacient a gratar-se i, amb això, a provocar-se lesions de liquenificació, i de vegades excoriacions i sobreinfecció. L'aparició d'àrees localitzades de liquenificació és present en un 30% dels pacients menors de 10 anys i en un 80% dels més grans de 20 anys. Aquestes lesions de liquen simple crònic són més freqüents en braços, canells, cuixes anteriors, darrere de les orelles i al clatell.

Molt relacionada amb la xerosi és l'alta prevalença de dermatitis atòpica, que es pot observar fins al 50% dels casos, segons les sèries. Els signes que s'observen amb més freqüència són la ceratosi pilar<sup>4</sup> i la hiperkeratosi palmoplantar, que té una incidència d'aproximadament un 75% a partir dels cinc anys d'edat<sup>3</sup>.

La presència d'aquestes alteracions a la barrera cutània (xerosi i dermatitis atòpica), sobretot si s'associen a males

condicions higièniques, predisposen el pacient amb SD a un risc més alt d'infeccions cutànies per bacteris, fongs i paràsits<sup>8</sup>.

Entre les infeccions bacterianes destaca l'impetigen. Aquest es presenta principalment en l'edat infantil i no només afecta la regió facial, com acostuma a passar en nens sans, sinó també les extremitats<sup>5</sup>. Pel que fa a les infeccions micòtiques, en destaquen la fol·liculitis per *Pityrosporum ovale* i les infeccions per dermatòfits (tinya). La fol·liculitis per *Pityrosporum ovale* es manifesta generalment en homes en l'interval de 20 a 40 anys com una erupció cutània fol·licular localitzada en la regió interescapular i presternal<sup>4</sup>. De vegades s'associa també a dermatitis seboreica, que afecta zones habituals, com la cara, el cuir cabellut i la regió presternal<sup>3-6</sup>.

D'entre les infeccions per dermatòfits, en destaca la tinya dels peus i l'onicomicosi, infeccions que acostumen a ser cròniques i que es poden observar en més d'50% dels pacients. Normalment apareixen després de la pubertat, especialment en pacients institucionalitzats.

Pel que fa a les infeccions parasitàries, els nens amb la SD són més propensos a desenvolupar formes greus d'escabiosi, com la sarna noruega. Tot i que es desconeix el motiu d'aquesta predisposició, hom creu que pot deure's a una immunodepressió específica cap al paràsit. En aquesta condició es fa palès el desenvolupament de plaques engrossides o hiperkeratoses a les natges i en zones flexurals<sup>7</sup> (fig. 1).

## Dermatitis perioral

La dermatitis perioral és una manifestació freqüent i força característica dels pacients amb la SD. Es manifesta en forma de pàpules i plaques inflamatòries distribuïdes al voltant de la boca i del mentó. Pot anar des d'engorgiment transitori, exsudació, descamació, formació de crostes i pruija fins a una tumefacció greu amb extensió a altres localitzacions. En cas que es gratés persistentment, podria evolucionar a liquenificació.

Aquestes lesions es veuen afavorides per certes condicions anatòmiques i funcionals.

Anatòmicament, les persones amb la SD tenen una llengua més gran, una característica que es coneix com macroglòssia. Aquesta pot associar-se amb una llengua esquerdada o una llengua geogràfica. Els llavis tendeixen a ser fins i esquerdats i és freqüent que presentin sialorrea o hipersalivació. Tots aquests factors, associats molts cops a la presència d'una cavitat oral petita, afavoreixen el desenvolupament de quilitis i dermatitis perioral i fins i tot malaltia periodontal precoç i greu<sup>9-12</sup>.

Pel que fa a les alteracions funcionals que expliquen la major prevalença de dermatitis perioral, els estudis experimentals han demostrat que la saliva en la SD no és com la de les persones que no tenen l'alteració genètica. L'anàlisi de les secrecions provinents de la glàndula paròtide de pacients amb la SD mostra un augment considerable del pH i del contingut de sodi, calci, àcid úric i bicarbonat, amb una velocitat de secreció disminuïda. Es creu que això podria tenir un paper fonamental en l'especial susceptibilitat d'aquestes persones a la malaltia periodontal<sup>11</sup>.

### Aspectes generals per considerar de la cura de l'adult amb Down

Podem presentar depressió, hipotiroïdisme, apnea del son, pèrdua visual i auditiva, demència i trastorns convulsius.

L'avaluació òptima ha d'implicar diferents especialistes amb experiència en pacients amb trastorn del desenvolupament.

Una pèrdua de pes important pot estar associada a la malaltia celiaca, al reflux gastrointestinal o a la dispèpsia.

Els problemes cutanis més comuns en la síndrome de Down són:

- Xerosi
- Hiperkeratosi
- Fol·liculitis
- Acne
- Psoriasi
- Dermatitis atòpica
- Envel·liment prematur

Els pacients amb Down normalment se'n surten bé amb els horaris i les rutines.

Modificat de Jensen K, Bulova P. Managing the care of adults with Down's syndrome. *Bmj* 2014. 349, 5596–g5596.

**Figura 1** Aspectes generals per considerar de la cura de l'adult amb Down.

L'augment del pH a la pell i de calci a la saliva, associat a la humitat permanent de la zona perioral (zona anatòmica de la regió facial compresa pels plecs nasogenians) és el principal factor que produeix el deteriorament de la funció de barrera i una pèrdua de cohesivitat lipídica en aquesta zona<sup>12</sup>. Davant d'una irritació, el pH de la pell es veu modificat, cosa que altera la funció normal dels enzims cutanis responsables de la síntesi lipídica. L'activitat enzimàtica de l'estrat corni està molt relacionada amb el seu gradient de pH. Pel que fa a la humitat, se sap que l'estructura de bicapa lipídica de l'estrat corni dels humans no es troba constitucionalment preparada per suportar un medi aquós de manera permanent, tot i que aconsegueix un efecte de barrera temporal davant d'una prolongada exposició a l'aigua. El grau de funcionalitat de la barrera cutània és proporcional al contingut lipídic total. La pèrdua de la funció de barrera de la capa còrnia sovint s'associa amb la desorganització del procés de ceratinització. La substància cementant dels corneòcits té una estructura de cristall líquid que requereix una mínima presència d'aigua, la qual es troba en forma de làmines en les zones polars dels lípids organitzats com cossos lamel·lars. Una exposició prolongada de l'aigua sobre la pell produeix alteracions en la morfologia cutània i deriva en una constant tensió i dany acumulat sobre l'estrat corni, arribant fins i tot a una pèrdua de funció de barrera, que es tradueix en una pèrdua de cohesivitat lipídica<sup>13,14</sup>.

Recentment s'ha observat que el calci té una funció fonamental en el desenvolupament de la dermatitis perioral d'aquests pacients. Per tal que es formi la barrera cutània cal que els lípids secretats en primera instància, com les glucosilceramides, el colesterol i els fosfolípids, es metabolitzin i després es transformin en ceramides, colesterol i àcids grassos. Aquest procés requereix un medi àcid (acidesa fisiològica de l'estrat corni) i presència d'ions de calci que facin possible l'activació de certs enzims, tal com s'ha pogut demostrar *in vitro* a partir de liposomes construïts amb lípids cornis<sup>13</sup>. Les glucosilceramides per via enzimàtica, sens dubte modulades pel gradient de calci i pel pH àcid, s'alliberen dels residus de glucosa per

convertir-se en ceramides. L'enzim responsable d'aquesta transformació s'anomena glucocerebrosidasa. La manca d'activitat enzimàtica per les beta-glucocerebrosidasas produeix una anormalitat de la barrera que sembla atribuïble a l'acumulació de glucosilceramides i no a la depleció de ceramides. Aquest canvi bioquímic va acompanyat de la persistència d'estructures de membranes immadures a través dels intersticis de l'estrat corni que, tot i que són inadequades per suplir la vida atmosfèrica, semblen ser insuficients per l'epiteli mucós. L'enzim beta-glucocerebrosidasa és reduït en la mucosa oral, cosa que indica que no és tan necessària la presència de ceramides en aquests teixits (i també indica uns requeriments de funció de barrera menys exigents). Sens dubte, els mecanismes reguladors d'aquesta conversió lipídica són dependents del calci. Les variacions dels nivells de calci extracel·lular indueixen canvis en les proteïnes de superfície i en els mecanismes d'adhesió cèl·lula-cèl·lula i cèl·lula-lípids de superfície<sup>14</sup>.

L'ió calci es veu implicat en el manteniment de l'adhesió intercel·lular i en la regulació dels sistemes enzimàtics, amb una funció determinant en la diferenciació dels ceratinòcits. Hi ha una concentració òptima de calci capaç de regular la diferenciació cel·lular *in vitro*, incloent-hi l'expressió de les cèl·lules granuloses en relació amb la producció de filagrina i precursor de ceratina. L'increment de calci inhibirà aquesta diferenciació.

### Importància de la higiene i de la hidratació de la pell

El tractament de manteniment per a la xerosi és fonamental per augmentar la qualitat de vida d'aquests pacients. Cal millorar la hidratació de la pell per protegir-la de l'entorn i evitar factors provocadors de sequedat com ara detergents agressius i sabons.

L'ús de productes emol·lients ha d'ajustar-se a les necessitats de la pell que es tracta. El tractament de la

Durant el procés de maduració corneocitària, procés final de la diferenciació epidèrmica, s'esdevé una sèrie de processos en paral·lel.

1. L'embolcall cornificat s'enforteix mitjançant l'assemblatge de proteïnes estructurals.
2. Es forma el factor d'hidratació natural derivat de la degradació de filagrina.
3. Els lípids intercel·lulars es modifiquen per reduir-ne la polaritat.

**Figura 2** Procés de maduració corneocitària.

xerosi personalitzat i amb emol·lients específics prescrits per l'especialista suposa un benefici per al pacient<sup>15</sup>.

En el cas de la xerosi en la SD, cal corregir diversos aspectes, perquè no només hi intervenen els factors exògens que impliquen canvis ambientals com la calor seca, el vent, el fred, la radiació UV i les agressions químiques de medicaments i detergents, sinó també els factors endògens propis de la condició genètica que provoquen l'acceleració de l'envelliment, l'estat oxidatiu anormal i les alteracions del sistema immunitari que ja s'han esmentat.

La xerosi es pot millorar fomentant una bona diferenciació epidèrmica. De fet, l'alteració en el procés de diferenciació comporta altres disfuncions lipídiques i proteiques. La pell del pacient amb la síndrome de Down pateix d'una situació immunitària que suprimeix l'expressió dels marcadors de diferenciació dels ceratinòcits i la síntesi de lípids correcta. Aquesta situació afecta directament la barrera cutània<sup>16-19</sup>.

És fonamental normalitzar aquest procés per millorar la funció de barrera i, per tant, limitar la pèrdua d'aigua alhora que es protegeix i repara la pell de les agressions externes.

Així doncs, l'emol·lient ideal hauria d'incloure ingredients capaços de millorar la maduració corneocitària i la diferenciació epidèrmica, d'aportar lípids fisiològics mimètics i emol·lients generals i filmògens com a protectors. Amb això limitaria la pèrdua d'aigua, però a més també és important assegurar el contingut d'aigua en la pell.

L'estrat corni de l'epidermis conté un 15-20% d'aigua. Si aquest percentatge es redueix al 10%, la pell perd les seves propietats biomecàniques i presenta un aspecte sec.

La inclusió d'agents higroscòpics hidrocaptors i humectants en la fórmula assegura la hidratació i la inclusió d'antioxidants que protegeixen de l'envelliment.

Sovint la pell seca va acompanyada d'irritació i sensació pruriginosa que es pot tractar amb ingredients calmants com la glicina o l'al·lantoïna.

La presència de zones hiperkeratòsiques pot anar unida a la condició xeròtica. En aquest cas, cal fer servir un emol·lient capaç d'eliminar aquest engruiximent de la pell mitjançant una degradació de la ceratina amb un ceratolític com la urea al 20% i completar la seva acció amb un agent normalitzador de la descamació, com ara ingredients activadors d'enzims hidrolítics intrínsecs.

És preferible utilitzar cremes o locions de fase externa aquosa, perquè els pacients les accepten millor, però cal assegurar-se que el producte conté ingredients que tenen un efecte filmogen protector de l'ambient.

Cal evitar productes que continguin alcohol, perquè poden contribuir a ressecar més la pell. A més a més, s'ha d'aplicar l'emulsió hidratant-emol·lient, preferiblement després del bany (fig. 2).

Els productes de bany han d'estar formulats sense sabó i a base de tensioactius molt suaus, si pot ser que incloguin agents hidratants. El producte destinat a la higiene ha de ser dermocompatible i evitar les accions següents: alteració del pH, eliminació excessiva dels lípids cutanis i desnaturalització de proteïnes.

En el cas de pacients amb la síndrome de Down, on per la condició immunològica hi pot haver certa tendència d'infeccions, podria ser interessant incloure algun agent capaç de controlar el creixement dels principals microorganismes oportunistes, com ara l'*Staphylococcus aureus*.

La inclusió de prebiòtics en certes formulacions d'emol·lients utilitzats en el tractament de la dermatitis atòpica ha demostrat que són útils per al control bacterià sense recórrer a accions bactericides d'espectre ampli que posen en perill el microbioma natural de la pell.

Tot i que és freqüent trobar infeccions bacterianes de repetició, la fol·liculitis és la més comuna, i se sol resoldre mitjançant la intervenció farmacològica.

## Consideracions finals

L'ús correcte d'una pauta higiènica i de cura específica de la pell del pacient amb la síndrome de Down és molt important, no només per al manteniment correcte de la salut de l'òrgan més gran del cos, sinó també com a mitjà pel qual reben afecte dels seus cuidadors i aprenen a vetllar per la seva cura personal.

És molt útil fer servir productes que protegeixen la pell exposada a la saliva, perquè l'acció permanent d'aquesta sobre la pell en perjudica la funció de barrera. Un tractament protector i regenerador permet mantenir la zona perioral i mentoniana en bones condicions i preservar la pell d'altres elements irritants, com ara alguns aliments o la contaminació. Un producte indicat per a aquesta finalitat ha de tenir propietats emol·lients, protectores, astringents, calmants de la irritació, filmògenes no oclusives i, si és possible, amb la capacitat de segrestar ions.

La pell xeròtica dels pacients amb trisomia 21 necessita cures especials i específiques per, entre d'altres, impedir l'aparició de comorbiditats com fol·liculitis i èczema.

És important entendre les característiques dermatològiques dels pacients amb la síndrome de Down per assolir un bon maneig i cura.

## Bibliografia

1. Jensen K, Bulova P. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ*. 2014;349, 5596-g5596.
2. Miodrag N, Silverberg S, Urbano R, Hodapp RM. Deaths among children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2013;26:207–14.
3. Cammarata F, Piquero-Casals J. Alteraciones dermatológicas en el síndrome de Down. *Derm Venez*. 2005;43:4–6.
4. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:623–9.
5. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*. 2002;205:234–8.
6. Ferrando J, Escobar C. Incidencia de patología dermatológica en los pacientes del Centre Mèdic Down de la Fundació Catalana Síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2003;7:39–43.
7. Nijamina T, Laffarguea J, Manteroa N, Jaime LJ, de Lillo L, Grees SA. Sarna noruega en un paciente pediátrico con síndrome de Down. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111:e141–3.
8. Restrepo C, Velásquez MM, Correa LA. Manifestaciones cutáneas en los pacientes con síndrome de Down. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2013;23:57–68.
9. Oliveira ACB, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;133:489.
10. Al-Maweri SA, Tarakji B, Al-Sufyani GA, Al-Shamiri HM, Gazal G. Lip and oral lesions in children with Down syndrome. A controlled study. *J Clin Exp Dent*. 2015;7:284–8.
11. Carrada C, Scalioni F, Evangelista Cesar D, Lopes Devito K, Ribeiro LC, Almeida Ribeiro R. Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with Down syndrome. *PLoS One*. 2016;11:e0162988.
12. Cambazard F. Peri-buccal dermatitis. *Pediatrics*. 1990;45:483.
13. Descalu A, Matithyou A, Oron Y, Korenstein R. A hyperosmotic stimulus elevates intracellular calcium and inhibits proliferation of a human keratinocyte cell line. *J Invest Dermatol*. 2000;115:714–8.
14. Warren R, Ertel KD, Batolo RG, Levine MJ, Bryant PB, Wong LF. The influence of hard water (calcium) and surfactant on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996;35:337–43.
15. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients — recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:768–74.
16. Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci*. 2005;76:1407–26.
17. Rawlings AV, Matts PJ. Stratum Corneum moisturization at the molecular level: An update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol*. 2005;124:1099–110.
18. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, Pandey A, Jackson LP, Cabral JM, et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *eLife*. 2016;5:e16220.
19. Banno T, Adachi M, Mukkamala L, Blumenberg M. Unique keratinocyte-specific effects of interferon-gamma that protect skin from viruses, identified using transcriptional profiling. *Antivir Ther*. 2003;8:541–54.