



# REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

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



## REVISIÓN

# Fisiopatología y manejo de la xerosis y alteraciones orales en pacientes con trisomía 21

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

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

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

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

Recibido el 10 de marzo de 2017; aceptado el 17 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Xerosis;  
Dermatitis perioral;  
Trisomía 21;  
Síndrome Down;  
Cuidados cosméticos

### KEYWORDS

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

**Resumen** Las características clínicas de la piel y mucosa así como las patologías dermatológicas de los pacientes con síndrome de Down son en ocasiones crónicas y de difícil manejo. La xerosis intensa y la dermatitis peribucal resultan en un reto terapéutico para el especialista. El manejo multidisciplinar y proactivo involucrando a la familia y al paciente que es capaz de entender y seguir rutinas resultan fundamentales para evitar complicaciones comunes como la sobreinfección. Las nuevas formulaciones cosméticas que incluyen activos capaces de proteger y restituir la función barrera son de ayuda para evitar las comorbilidades y el uso excesivo de fármacos. Los autores realizan una revisión de las principales patologías y condiciones específicas de la piel así como de las medidas para su correcto manejo.

© 2017 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### 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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaimepiquero@gmail.com](mailto:jaimepiquero@gmail.com) (J. Piquero Casals).

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.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) resulta de un incremento en el material genético total o parcial del cromosoma 21, ocasionando discapacidad intelectual, características morfológicas o fenotípicas y un riesgo de comorbilidades en diferentes órganos o sistemas<sup>1</sup>. El síndrome afecta aproximadamente a 1 por cada 1.000 nacimientos y la edad media de supervivencia es de 50 a 60 años. Además de presentar trastornos cardiovasculares, respiratorios, endocrinológicos y metabólicos, los pacientes con SD tienen una serie de alteraciones dermatológicas que afectan de forma crónica a su piel y mucosas<sup>2,3</sup>.

Estas afecciones, aun cuando son muy prevalentes, frecuentemente son desestimadas por considerarse menos graves que las otras comorbilidades. Sin embargo, las diversas alteraciones cutáneas pueden afectar considerablemente la calidad de vida de estas personas.

En la literatura existen diversas y exhaustivas revisiones referentes a las distintas patologías cutáneas que presentan los pacientes con SD, tales como alopecia areata, vitiligo, alteraciones ungueales, calcinosis cutis y siringomas, entre otras<sup>3-8</sup>. En la siguiente revisión solo se comentarán la xerosis cutánea y la dermatitis perioral o peribucal, al ser dos manifestaciones frecuentes pero poco descritas en la literatura. El conocimiento de estas alteraciones permitirá una mejor comprensión de su posible etiología y manejo, así como la prevención de complicaciones.

## Xerosis

La xerosis o sequedad cutánea es una manifestación frecuente en la SD. Aunque su etiología aún no está del todo clara, el envejecimiento acelerado de la piel, así como la alta prevalencia de dermatitis atópica que presentan estos pacientes parecen ser los principales factores predisponentes para su desarrollo.

Las personas con SD presentan un envejecimiento prematuro de la piel que no solo se evidencia por la mayor predisposición a lentiginosis y arrugas cutáneas, sino también por el desarrollo de xerosis con eccematización secundaria. Se estima que alrededor del 70% de los pacientes con SD tienen xerosis generalizada moderada a leve, aun cuando las zonas donde predomina la xerosis suelen ser los tobillos, rodillas y piernas. La presencia de xerosis lleva al paciente a rascarse y con ello al desarrollo de lesiones de liquenificación y en ocasiones excofraciones y sobreinfección. La aparición de áreas localizadas de liquenificación

está presente en el 30% de los menores de 10 años y en el 80% de los mayores de 20 años. Estas lesiones de liquen simple crónico son más comunes en brazos, muñecas, muslos anteriores, detrás de las orejas y en la nuca.

Muy relacionada con la xerosis es la alta prevalencia de dermatitis atópica, pudiendo observarse en hasta el 50% de los casos según las series. Los signos más frecuentemente encontrados incluyen la queratosis pilar<sup>4</sup> y la hiperqueratosis palmo-plantar que tiene una incidencia de alrededor del 75% a partir de los 5 años de edad<sup>3</sup>.

La presencia de estas alteraciones en la barrera cutánea (xerosis y dermatitis atópica), asociadas veces a las malas condiciones de higiene, predisponen al paciente con SD a un mayor riesgo de infecciones cutáneas por bacterias, hongos y parásitos<sup>8</sup>.

En las infecciones bacterianas destaca el impétigo. Este se presenta principalmente en la edad infantil, afectando no solo a la región facial como suele ocurrir sino también a las extremidades<sup>5</sup>. En relación con las infecciones micóticas, destacan la foliculitis por *Pityrosporum ovale* y las infecciones por dermatofitos (tiñas). La foliculitis por *P. ovale* se manifiesta generalmente en hombres de entre 20 y 40 años como una erupción cutánea folicular localizada en región interescapular y preesternal<sup>4</sup>. En ocasiones se asocia además a dermatitis seborreica, afectando áreas habituales como cara, cuero cabelludo y región preesternal<sup>3-6</sup>.

En las infecciones por dermatofitos destaca la tiña pedis y la onicomiosis, infecciones que suelen ser crónicas y que se pueden observar en más de un 50% de los casos. Aparecen generalmente después de la pubertad, especialmente en pacientes institucionalizados.

En relación con las infecciones parasitarias, los niños con SD son más propensos a desarrollar formas intensas de escabiosis, como la sarna costrosa o noruega. Aunque la razón de esta predisposición es desconocida, se cree que puede deberse a una inmunodepresión específica hacia el parásito. En esta afección se evidencia el desarrollo de placas engrosadas o hiperqueratósicas en glúteos y áreas flexurales<sup>7</sup> (fig. 1).

## Dermatitis perioral

La dermatitis perioral es una manifestación frecuente y bastante característica de los pacientes con SD. Se manifiesta como pápulas y placas inflamatorias distribuidas alrededor de la boca y el mentón. Puede ir desde el enrojecimiento transitorio, exudación, descamación, formación de costras y prurito hasta una tumefacción grave con extensión a otras

|   |
|---|
| <p>Pueden presentar depresión, hipotiroidismo, apnea del sueño, pérdida visual y auditiva, demencia y trastornos convulsivos.</p> <p>La evaluación óptima debe involucrar diferentes especialistas con experiencia en pacientes con trastorno de desarrollo.</p> <p>Una pérdida de peso importante puede estar asociada a enfermedad celíaca, reflujo gastrointestinal o dispepsia.</p>   |
| <p>Los problemas cutáneos más comunes en síndrome de Down son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xerosis</li> <li>▪ Hiperqueratosis</li> <li>▪ Foliculitis</li> <li>▪ Acné</li> <li>▪ Psoriasis</li> <li>▪ Dermatitis atópica</li> <li>▪ Envejecimiento prematuro</li> </ul> <p>Los pacientes con Down generalmente manejan bien los horarios y las rutinas.</p> <p><small>Modificado de Jensen K, Bulova P. Managing the care of adults with Down's syndrome. <i>Bmj</i> 2014;349:5596-g5596.</small></p> |

**Figura 1** Aspectos generales a considerar en el cuidado del adulto con síndrome de Down.

localizaciones. En casos de rascado persistente puede evolucionar hacia la liquenificación.

Estas lesiones se ven favorecidas por ciertas condiciones anatómicas y funcionales que presentan estos pacientes.

Anatómicamente, presentan una lengua de mayor tamaño, conocido como macroglosia. Esta puede además asociarse con una lengua fisurada o una lengua geográfica. Los labios tienden a ser delgados y fisurados y es frecuente que presenten sialorrea o hipersalivación. Todos estos factores asociados muchas veces a la presencia de una cavidad oral pequeña favorecen el desarrollo de queilitis y dermatitis perioral e incluso enfermedad periodontal precoz y grave<sup>9-12</sup>.

En relación con las alteraciones funcionales que explican la mayor prevalencia de dermatitis perioral, estudios experimentales han demostrado que la saliva de los pacientes con SD no es igual a las de las personas sin la alteración genética. El análisis de las secreciones procedentes de la glándula parótida de pacientes con SD muestra un aumento considerable del pH y del contenido de sodio, calcio, ácido úrico y bicarbonato, con una velocidad de secreción disminuida. Se cree que esto podría jugar un papel fundamental en la especial susceptibilidad de estas personas a la enfermedad periodontal<sup>11</sup>.

El aumento de pH en la piel y de calcio en la saliva, asociado a la humedad permanente en la zona peribucal (zona anatómica de la región facial comprendida por el pliegue y los surcos nasogenianos), son los principales factores que producen un deterioro de la función barrera y una pérdida de cohesividad lipídica en esta zona<sup>12</sup>. Frente a una irritación, el pH de la piel se ve modificado, alterando la función normal de las enzimas cutáneas responsables de la síntesis lipídica. La actividad enzimática del estrato córneo guarda íntima relación con su gradiente de pH. En relación con la humedad, se sabe que la estructura de bicapa lipídica del estrato córneo de los humanos no se halla constitucionalmente preparada para soportar un medio acuoso de manera permanente, aunque desempeña un efecto barrera temporal ante una prolongada exposición al agua. El grado de funcionalidad de la barrera cutánea es proporcional al contenido lipídico total. La pérdida de la función barrera de la capa córnea frecuentemente se asocia con la desorganización del proceso de queratinización. La sustancia cementante de los corneocitos posee una estructura de cristal líquido

que requiere una mínima presencia de agua, la cual se halla situada a modo de láminas en las zonas polares de los lípidos organizados como cuerpos lamelares. Una exposición prolongada del agua sobre la piel produce alteraciones de la morfología cutánea y deriva en una constante tensión y daño acumulativo sobre el estrato córneo, llegando incluso a una pérdida de función barrera, interpretándose en una pérdida de cohesividad lipídica<sup>13,14</sup>.

Recientemente se ha observado que el calcio juega un rol fundamental en el desarrollo de la dermatitis peribucal de estos pacientes. Para la formación de la barrera cutánea se precisa que los lípidos secretados en primera instancia, como las glucosilceramidas, colesterol y fosfolípidos, sean metabolizados y posteriormente transformados en ceramidas, colesterol y ácidos grasos. Dicho proceso requiere un medio ácido (acidez fisiológica del estrato córneo) y la presencia de iones calcio que posibiliten la activación de ciertas enzimas, tal como se ha podido demostrar *in vitro* a partir de liposomas contruidos con lípidos córneos<sup>13</sup>. Las glucosilceramidas por vía enzimática, sin duda moduladas por el gradiente del calcio y por el pH ácido, se liberan de los residuos de glucosa para convertirse en ceramidas. La enzima responsable de esta transformación se denomina glucocerebrosidasa. La falta de actividad enzimática por las beta-glucocerebrosidasas conduce a una anomalía de la barrera que parece atribuible a la acumulación de glucosilceramidas y no a la depleción de ceramidas. Este cambio bioquímico se acompaña de la persistencia de estructuras de membranas inmaduras a través de los intersticios del estrato córneo, que, aunque son inadecuadas para suplir de la vida atmosférica, parecen ser insuficientes para el epitelio mucoso. La enzima beta-glucocerebrosidasa se halla reducida en la mucosa oral, lo cual indica que no es tan necesaria la presencia de ceramidas en estos tejidos (indicando también una menor exigencia en los requerimientos de función barrera). Sin lugar a dudas, los mecanismos reguladores de esta conversión lipídica son calciodependientes. Variaciones de los niveles de calcio extracelular inducen a cambios en las proteínas de superficie y en los mecanismos de adhesión célula-célula y célula-lípidos de superficie<sup>14</sup>.

El ion calcio se ve implicado en el mantenimiento de la adhesión intercelular y en la regulación de los sistemas enzimáticos, jugando un rol determinante en la diferenciación de los queratinocitos. Existe una concentración óptima de calcio capaz de regular la diferenciación celular *in vitro*, incluyendo la expresión de las células granulosa en cuanto a la producción de filagrina y precursor de queratina. El incremento de calcio inhibirá dicha diferenciación.

## Importancia de la higiene e hidratación en la piel

La terapia de mantenimiento para la xerosis es fundamental para aumentar la calidad de vida de estos pacientes. Es necesario mejorar la hidratación de la piel frente al entorno y evitar factores provocadores de sequedad, como detergentes agresivos y jabones.

La utilización de productos emolientes debe adaptarse a las necesidades de la piel a tratar. El tratamiento de la xerosis personalizado y con emolientes específicos prescri-

Durante el proceso de maduración corneocitaria, proceso final de la diferenciación epidérmica, se dan una serie de procesos en paralelo

1. La envoltura cornificada se fortalece mediante el ensamblaje de proteínas estructurales.
2. Se forma el factor de hidratación natural derivado de la degradación de filagrina.
3. Los lípidos intercelulares son modificados para disminuir su polaridad.

**Figura 2** Proceso de maduración corneocitaria.

tos por parte del especialista supone un beneficio para el paciente<sup>15</sup>.

En el caso de la xerosis en el SD, se precisa una corrección de varios aspectos, ya que intervienen no solo los factores exógenos, que incluyen cambios climáticos como calor seco, viento, frío, radiación UV y agresiones químicas de medicamentos y detergentes, sino también factores endógenos propios de la condición genética que llevan a aceleración del envejecimiento, estado oxidativo anormal y alteraciones del sistema inmunitario que ya han sido mencionados.

La xerosis puede ser mejorada promoviendo una correcta diferenciación epidérmica. De hecho, la alteración en el proceso de diferenciación conlleva otras disfunciones lipídicas y proteicas. La piel del paciente con SD adolece de una situación inmunitaria que suprime la expresión de los marcadores de diferenciación de los queratinocitos y la correcta síntesis de lípidos. Esta situación afecta directamente a la barrera cutánea<sup>16-19</sup> (fig. 2).

Normalizar este proceso es fundamental para mejorar la función barrera y por lo tanto limitar la pérdida de agua a la vez que se protege y repara la piel frente a las egresiones externas.

Así pues, el emoliente ideal debería incluir ingredientes capaces de mejorar la maduración corneocitaria y la diferenciación epidérmica, aportar lípidos fisiológicos miméticos y emolientes generales y filmógenos como protectores. Con ello limitaría la pérdida de agua, pero además es importante también asegurar el contenido de agua en la piel.

El estrato córneo de la epidermis contiene un 15-20% de agua. Si este porcentaje disminuye al 10%, la piel pierde sus propiedades biomecánicas y presenta un aspecto seco.

La inclusión de agentes higroscópicos hidrocaptoreos y humectantes en la fórmula asegura la hidratación, y la inclusión de antioxidantes protege frente al envejecimiento.

Muchas veces la piel seca va acompañada de irritación y sensación pruriginosa, la cual puede ser manejada mediante ingredientes calmantes como son la glicina o la alantoína.

La presencia de zonas hiperqueratósicas puede ir unida a la condición xerótica. En este caso se precisa el uso de un emoliente capaz de eliminar este engrosamiento cutáneo mediante una degradación de la queratina con un queratolítico como la urea al 20% y completar su acción con un agente normalizador de la descamación, como por ejemplo ingredientes activadores de enzimas hidrolíticos intrínsecos.

Es preferible usar cremas o lociones de fase externa acuosa, ya que son mejor aceptadas por los pacientes, pero debemos asegurar que el producto contiene ingredientes que aporten un efecto filmógeno protector frente al ambiente.

Se deben evitar productos que contengan alcohol, ya que puede contribuir a reseca más la piel. Se debe además aplicar la emulsión hidratante-emoliente preferentemente después del baño.

Los productos para el baño deben estar formulados sin jabón y a base de tensioactivos muy suaves, a ser posible que incluyan agentes reengrasantes. El producto destinado a la higiene debe ser dermocompatible y evitar las acciones siguientes: alteración del pH, eliminación excesiva de los lípidos cutáneos, y desnaturalización de proteínas.

En el caso de pacientes con SD, en quienes por su condición inmunológica puede existir cierta tendencia a infecciones, podría ser interesante incluir algún agente capaz de controlar el crecimiento de los principales microorganismos oportunistas, como el *Staphylococcus aureus*.

La inclusión de prebióticos en ciertas formulaciones de emolientes usados en el tratamiento de la dermatitis atópica ha demostrado ser de utilidad en el control bacteriano sin utilizar acciones bactericidas de amplio espectro que ponen en peligro el microbioma natural de la piel.

Aunque es frecuente encontrar infecciones bacterianas de repetición, la foliculitis es la más común y suele resolverse mediante intervención farmacológica.

## Consideraciones finales

El uso correcto de una pauta higiénica y de cuidado específica de la piel del paciente con SD es muy importante no solo para el mantenimiento correcto de la salud del órgano más grande del cuerpo, sino también como medio por el que reciben afecto de sus cuidadores y aprenden a velar por el propio cuidado de su persona.

Es muy útil utilizar productos que protejan la piel expuesta a la saliva, ya que la acción permanente de la saliva sobre la piel daña la función barrera de la misma. Un tratamiento protector y regenerador permite mantener la zona peribucal y mentoniana en buenas condiciones y preservar la piel de otros elementos irritantes, como los alimentos y la polución. Un producto indicado para este fin debe tener propiedades emolientes, protectoras, astringentes, calmantes de la irritación, filmógenas no oclusivas y a ser posible con capacidad secuestrante de iones.

La piel xerótica de los pacientes con trisomía 21 amerita cuidados especiales y específicos para, entre otros, impedir la aparición de comorbilidades como la foliculitis y el eccema.

Es importante comprender las características dermatológicas de los pacientes con SD para el correcto manejo y cuidado.

## Bibliografía

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, Maneroa 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 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.