

# Eritroqueratodermia simétrica progressiva: relato de um caso esporádico e de surgimento tardio

*Progressive Symmetric Erythrokeratodermia: Report of a Sporadic Case and of Late Appearance*

Maurício Zanini, Danielle Bertino, Karen Corrêa e Silva,  
Luiz Henrique Camargo Paschoal, Gilles Landaman, Eduardo Freitas  
Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo. Brasil.

## Correspondência:

Maurício Zanini  
Rua Vicente de Carvalho, 198. Santo André. São Paulo 09060-590. Brasil  
Tel.: (+55) 11-4992-7724  
e-mail: drzanini@ig.com.br

## Resumo

Os autores relatam um caso esporádico e de surgimento tardio de eritroqueratodermia simétrica progressiva e revisam a literatura. Esta afecção é um raro distúrbio hereditário de queratinização, manifestando-se com placas hiperqueratósicas simétricas sobre uma base eritematosa, geralmente localizada nas extremidades e glúteos, e surgindo durante o primeiro ano de vida.

(Zanini M, Bertino D, Corrêa e Silva K, Camargo Paschoal LH, Landaman G, Freitas E. Eritroqueratodermia simétrica progressiva: relato de um caso esporádico e de surgimento tardio. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(3): 192-194)

**Palavras chave:** eritroqueratodermia simétrica progressiva, eritroqueratodermia, genodermatose.

## Summary

*Authors relate a sporadic case of late appearance of progressive symmetric erythrokeratoderma and review the literature. It is a rare inherited cornification disorder, manifested by symmetrical hyperkeratotic plaques on an erythematous base generally over the extremities and buttocks, and with onset during first year of life.*

**Key words:** *symmetrical progressive erythrokeratoderma, erythrokeratodermia, genodermatosis.*

As eritroqueratodermias compreendem um raro grupo de distúrbios de queratinização, onde placas hiperqueratósicas estão associadas com áreas eritematosas, permanentes ou flutuantes[1-4]. Há um amplo espectro de fenótipos, mas com duas formas básicas: eritroqueratodermia simétrica progressiva (ESP) e eritroqueratodermia variabilis (EV), sendo a primeira a forma mais comum. Aspectos clínicos e ultraestruturais permitem a diferenciação entre elas. As características histopatológicas são similares[1, 2]. Habitualmente, ambas as afecções apresentam herança autossômica dominante e surgem durante os primeiros meses após o nascimento. Uma vez manifesta, as lesões da ESP progredem durante um curto período e permanecem estáveis; De outro lado, na EV as lesões mudam continuamente sua morfologia, cor e localização[1-5].

## Relato do caso

Um menino de 12 anos de idade apresentava placas hiperqueratósicas eritematosas nas coxas, braços e glúteo. As bor-

das eram discretamente elevadas e a superfície das lesões levemente escamativas. Placas policíclicas bem delimitadas surgiram aos quatro anos de idade nas pernas; posteriormente o glúteo e membros superiores foram comprometidos. Desde então, todas as lesões permaneceram estáveis (Figura 1 y 2). Outras regiões corporais estavam poupadas. As lesões eram assintomáticas e o paciente não apresentava história familiar. Dois espécimes de pele foram obtidos para estudo histopatológico e ultraestrutural (microscopia eletrônica). A histopatologia evidenciou paraqueratose, vesículas espongióticas e discreto infiltrado linfocitário perivascular na derme superior. A microscopia eletrônica mostrou células da camada granulosa com grandes vacúolos citoplasmáticos, edema intercelular, e mitocôndrias edemaciadas de distribuição perinuclear com perda das cristas. Não foi observada alteração nos tonofilamentos e desmossomos (Figura 3). Estabelecido o diagnóstico de ESP, o paciente foi conduzido com isotretinoína 0,025% em creme, duas vezes ao dia, com melhora discreta do quadro clínico.



**Figura 1.** Placas policíclicas e hiperqueratósicas na região glútea.



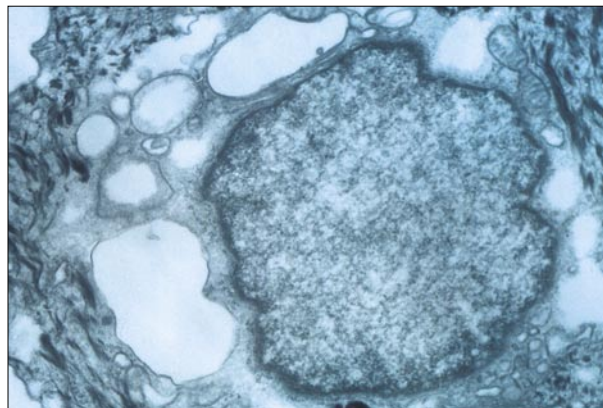
**Figura 2.** Placas policíclicas e hiperqueratósicas na coxa.

## Comentário

A eritroqueratoderma simétrica progressiva (síndrome de Gottron ou eritroqueratoderma de Darier-Gottron) foi inicialmente descrita em 1911 por Darier, embora Gottron em 1922 definiu o nome pelo qual a desordem é hoje conhecida[2, 5, 6]. No artigo de Darier (“Erythrokeratodermie verruqueuse en nappes, symétrique et progressive”), a ESP foi definida como um raro distúrbio de queratinização caracterizado por placas hiperqueratósicas sobre base eritematosa, distribuído simetricamente sobre o joelho, cotovelo, mão e pé[7]. O termo progressivo é utilizado devido o caráter evolutivo da lesão que, uma vez surgida, progride durante um curto período em termos de extensão[4, 5]. Do nosso conhecimento, desde a descrição original, houve aproximadamente 40 casos relatados.

A ESP é um raro distúrbio hereditário de queratinização com padrão autossômico dominante, de penetrabilidade incompleta e expressividade variável; fatos esses responsáveis pelas variantes clínicas desta genodermatose. Aproximadamente 50% dos casos são esporádicos e podem representar novas mutações[1, 2, 3].

Apesar dos achados ultraestruturais e a cinética celular favorecem o conceito de que a ESP e a EV são afecções distintas, Macfarlane et al. sugerem que elas podem ser manifestações diferentes de um mesmo processo patológico, pois em seu artigo relata dois irmãos gêmeos cada qual com uma forma distinta[6]. Contudo, a base genética da EV não é a mesma da ESP. Na EV existe um distúrbio localizado no cromossomo 1p34-35 que contém o gene GJB3 que codifica a proteína conexina 31, que participa da *gap junction* celular[8]. Com relação à patogênese da ESP, acredita-se que uma via metabólica lipídica, fundamental no processo de queratinização e que ocorre na mitocôndria das células granulosas, esteja alterada geneticamente. Esta hipótese é suportada pela resposta clínica e estrutural do retinóide que promove importante melhora clínica e redução do edema



**Figura 3.** Microscopia eletrônica (6.300X) – célula da camada granulosa: mitocôndrias edemaciadas de distribuição perinuclear com perda das cristas; edema intercelular; e largos vacúolos citoplasmáticos.

mitocondrial e no número de vacúolos lipídico-símile[2, 5]. Ishida-Yamamoto et al encontraram mutação da proteína lorícina, o principal constituinte do envelope celular[9]. A lorícina alterada interfere nas fases tardias do processo de queratinização. A lorícina modificada é passível de ser detectada a partir de um simples raspado e pode se tornar um teste de triagem não invasivo para ESP[10-12].

Placas policíclicas hiperqueratósicas, habitualmente de grande dimensão, sobre uma base eritematosa-alaranjada caracterizam a ESP[1, 2]. As lesões mostram uma simetria quase perfeita, bem delimitadas e caráter fixo. Os locais preferenciais de acometimento são as extremidades (dorso das mãos e pés, joelhos, cotovelos) e região glútea, mas a face pode ser acometida[3, 4]. Queratodermia palmo-plantar ocorre em até 50% dos casos. O tórax e abdome são geralmente poupados[3-6]. A extensão da lesão é variável. Muito infreqüentemente o paciente se queixa de prurido e o fenômeno de Köebner pode ocorrer[3, 4].

Não há predileção sexual. 6 Geralmente, o paciente tem uma pele normal ao nascimento[2]. As lesões aparecem após os primeiros meses de vida, mas aparecimento tardio, como também ao nascimento, é relatado[2, 3]. Depois de um período progressivo de 1 a 2 anos as lesões permanecem estáveis[3]. Depois da puberdade as lesões podem regredir parcialmente[3]. Os casos genéticos cursam ao longo da vida; porém, casos esporádicos podem remitir espontaneamente dentro de alguns anos[2]. Distúrbios associados são casuais, sendo descritos perda auditiva sensorial e paquioníquia. Entretanto, geralmente o paciente é saudável no senso geral[6].

São diagnósticos clínicos diferenciais da ESP a psoríase, pitiríase rubra pilar, ictiose, EV e a eritroqueratoderma em cocarde. Alguns dados permitem a diferenciação; na ESP a raspagem das escamas não confere o sangramento típico descrito por Auspitz, pois a epiderme suprapapilar não apresenta atrofia importante; hiperqueratose folicular não é observada[3]. Quanto a EV, caracteristicamente as lesões mudam continuamente a morfologia, cor e localização. O mais importante elemento clínico diferencial da EV é a emergência de eritema figurado, que varia em duração de horas a dias[3-5]. A eritroqueratoderma em cocarde é uma rara forma de eritroqueratoderma, na qual o eritema e o componente hiperqueratósico ocorrem juntos formando configurações irregulares, policíclicas e em alvo[3, 13].

Nas eritroqueratodermias a característica histopatológica é psoriasiforme: ortohiperqueratose, paraqueratose, acantose irregular, atrofia epidérmica suprapapilar, papilomatose e infiltrado inflamatório dérmico variável. Vacuolização perinuclear pode ser observada. O diagnóstico histológico diferencial é feito com a psoríase, dermatite crônica e nevo epidérmico inflamatório. Pode ser diferenciado da psoríase

por alguns aspectos: afinamento (atrofia) epidérmica suprapapilar não é intenso, paraqueratose é mais focal, ausência dos microabcessos de Munro, e a camada granulosa está preservada[3, 6].

Os dados histopatológicos não permitem diferenciar as variantes clínicas da eritroqueratoderma, entretanto o estudo ultraestrutural consegue. À microscopia eletrônica, a ESP apresenta grande número de vacúolos lipídico-símile dentro das células da camada granulosa e córnea, e mitocôndrias edemaciadas com perda das cristas das células da camada granulosa. Salienta-se que edema mitocondrial pode ocorrer em outras afecções; contudo, a distribuição perinuclear das mitocôndrias edemaciadas nas células granulosas pode ser considerado um marcador específico da ESP[2, 5, 6]. Na EV há marcada redução dos desmossomos na camada granulosa, aumento no número de fibras nervosas desmielinizadas na derme papilar e redução numérica das células de Langerhans[2, 5, 6]. A ESP e EV também diferenciam-se pela cinética celular; a epidermopoiese (taxa de proliferação celular epidérmica) está aumentada na ESP e normal na EV[2, 5].

As eritroqueratodermias são habitualmente resistentes a terapia tópica. Preparações com coaltar, uréia, ácido salicílico e láctico podem produzir remissão parcial[3, 6]. Retinóides sistêmicos (acitretina e etretinato) são efetivos e excelentes resultados são obtidos com doses de 1,5 mg/kg/dia[3, 14]. A fototerapia pode conferir bons resultados[2].

Nosso caso esporádico e de surgimento tardio foi conduzido com isotretinoína 0,025% em creme duas vezes ao dia. A terapia sistêmica foi evitada devido à idade do paciente. A terapêutica determinou leve melhora clínica, particularmente o eritema. Algumas lesões desapareceram após dois anos do momento diagnóstico.

## Bibliografia

- DiGiovanna JJ. Ichthyosiform dermatoses. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ et al. *Dermatology in medicine general*. New York: McGraw-Hill; 1999. 596-600.
- Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM. Disorders of keratinization. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of dermatology*. London: Blackwell Science; 1998. 1533-36.
- Ruiz Maldonado R, Tamayo L, Del Castillo V, et al. Erythrokeratoderma progressive symmetrica. *Dermatologica* 1982; 164:133-41.
- Nir M, Tanzer F. Progressive symmetric erythrokeratoderma. *Dermatologica* 1978; 156:268-73.
- Nazarro V, Blanchet-Bardon C. Progressive symmetric erythrokeratoderma. *Arch Dermatol* 1986; 122:434-40.
- Macfarlane AE, Chapman SJ, Verbov JL. Is erythrokeratoderma one disorder? A clinical and ultrastructural study of two sibilings. *Br J Dermatol* 1991; 124:487-91.
- Darier J. Erythrokratodermie verruqueuse en nappes, symétrique et progressive. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1911; 22:252-64.
- Gottfried I, Landau M, Glaser F, et al. A mutation in GJB3 is associated with recessive erythrokeratoderma variabilis (EKV) and leads to defective trafficking of the connexin 31 protein. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1311-16.
- Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H, Iizuka H, Friedman RA, Christiano AM. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet* 1997; 61:581-9.
- Suga Y, Jarnik M, Attar PS et al. Transgenic mice expressing a mutant form of loricrin reveal the molecular basis of the skin diseases, Vohwinkel syndrome and progressive symmetric erythrokeratoderma. *J Cell Biol* 2000; 151:401-12.
- Ishida-Yamamoto A, Kato H, Kiyama H et al. Mutant loricrin is not crosslinked into the cornified cell envelope but is translocated into the nucleus in loricrin keratoderma. *J Invest Dermatol* 2000; 115:1088-94.
- Ishida-Yamamoto A, Tanaka H, Nakane H, Takahashi H, Hashimoto Y, Iizuka H. Programmed cell death in normal epidermis and loricrin keratoderma. Multiple functions of profilaggrin in keratinization. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4:145-9.
- Cram DL. Erythrokeratoderma variabilis and variable circinate erythrokeratoderma. *Arch Dermatol* 1970; 101:68-73.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Oral retinoid (Ro 10-9359) in children with lamellar ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis and symmetrical progressive erythrokeratoderma. *Dermatologica* 1980; 161:305-14.