

# Eritroqueratodermia Simétrica Progressiva: relato de caso\* *Symmetrical Progressive Erythrokeratodermia: a case report\**

Cristiane Dal Magro<sup>1</sup>Carina Pellenz<sup>2</sup>Lucio Bakos<sup>3</sup>

**Resumo:** A eritroqueratodermia simétrica progressiva (EQSP) é genodermatose rara, caracterizada por placas eritematosas e hiperkeratóticas fixas, de distribuição simétrica nas extremidades. A primeira descrição da doença foi feita por Darier em 1911, e desde então existem poucas publicações a respeito do assunto. Os autores relatam um caso de EQSP em uma menina de nove anos de idade, com lesões localizadas nos cotovelos e joelhos, de aspecto típico. Os achados histológicos foram inespecíficos, e o tratamento com produtos de uso tópico, insatisfatório. A descrição do caso visa correlacionar os achados clínicos, histológicos, e a evolução do quadro, dentro dos conhecimentos atuais sobre a doença. Palavras-chave: Ceratose; dermatopatias genéticas.

**Summary:** *Progressive symmetric erythrokeratoderma (PSEK) is a rare genetic skin disease, characterized by fixed erythematous and hyperkeratotic plaques, symmetrically distributed over the extremities. The first description of the disease was made by Darier in 1911, though since then there have been few related publications. The authors report the case of a 9-year-old girl with PSEK, presenting localized lesions over elbows and knees, of typical aspect. The histologic findings were nonspecific and topical treatment unsatisfactory. The description of this case intends to correlate the clinical and histologic findings, as well as the clinical course of the patient, with the current knowledge regarding this disease. Key words: Keratosis; Skin diseases, genetic.*

## INTRODUÇÃO

As eritroqueratodermias compreendem um grupo de doenças caracterizadas por distúrbio da queratinização. Apresentam-se clinicamente como lesões eritematosas e hiperkeratóticas, marginadas, persistentes ou variáveis em relação ao aspecto e localização. Possuem herança autossômica dominante, com penetrância variável. Relatos de casos são esporádicos.<sup>1,2,4,7</sup>

A classificação atualmente aceita dessas entidades as separa em dois grupos: eritroqueratodermia variável (EQV) e eritroqueratodermia simétrica progressiva (EQSP).<sup>1,2,7</sup>

Neste trabalho é apresentado um caso de EQSP paucissintomática com reduzido número de lesões, bem como revisão da literatura sobre alguns aspectos dessa rara genodermatose.

## INTRODUCTION

Erythrokeratodermia comprises a group of diseases characterized by a disturbance in the keratinization. They present clinically as erythematous and hyperkeratotic lesions, which are marginal, persistent or variable in relation to their aspect and location. They have autosomal dominant inheritance, with variable penetrance. Reports of cases are sporadic.<sup>1,2,4,7</sup>

The currently accepted classification divides these entities into two groups: variable erythrokeratodermia (VEK) and progressive symmetrical erythrokeratodermia (PSEK).<sup>1,2,7</sup>

In this paper, a case of PSEK is presented that was paucisymptomatic with a small number of lesions, as well as a revision of the literature relative to certain aspects of this rare genodermatosis.

Recebido em 07.07.2000. / Received in July, 07<sup>th</sup> of 2000.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.01.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in January, 21<sup>st</sup> of 2003.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. / Work done at the Dermatology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul.

<sup>1</sup> Médica dermatologista, ex-residente do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. / M.D. Dermatologist, ex-resident at the Dermatology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Médica dermatologista, ex-residente do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. / M.D. Dermatologist, ex-resident at the Dermatology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Professor Titular de Dermatologia - UFRGS. / Titular Professor of Dermatology - UFRGS.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, nove anos, fototipo IV, com história de lesões cutâneas que surgiram em torno dos 18 meses de idade com progressão do quadro até cerca de 3 anos de idade. Não se queixava de qualquer sintoma local, seu estado geral era bom, e não possuía antecedentes mórbidos relevantes. Não havia história familiar de casos semelhantes, e os pais não eram consanguíneos.

Ao exame dermatológico, apresentou placas eritemato-escamosas com hiperqueratose exuberante, evidenciando sulcos irregulares de conformação cerebriforme, delimitadas nitidamente por um halo eritemato-acastanhado, localizadas nos cotovelos e nos joelhos (Figuras 1 e 2). Também apresentava placas semelhantes, de contorno geográfico, nas faces extensoras das mãos e antebraços, mais pronunciadas à direita.

Foram realizadas duas biópsias de diferentes locais, que demonstraram achados semelhantes: hiperqueratose ortoceratótica em trama de cesta, acantose discreta, papilomatose exuberante, camada granulosa preservada, presença de ceratinócitos vacuolados, capilares dilatados e discreto infiltrado inespecífico de células mononucleares perivasculares na derme papilar (Figura 3).

Como tratamento, foram prescritos creme de tretinoína a 0,025% à noite e loção com lactato de amônia a 12% pela manhã. Após 60 dias, as lesões dos joelhos haviam regredido e nos cotovelos houve redução da hiperqueratose, com a manutenção das lesões. Devido aos efeitos colaterais dos retinóides sistêmicos nessa faixa etária e à pouca quantidade de lesões, o uso da tretinoína tópica foi mantido.

Na ocasião da última consulta realizada, as lesões mantinham-se com pouca ceratose, leve eritema e limitadas aos cotovelos. A paciente abandonou o tratamento após o oitavo mês de acompanhamento clínico.

## CASE REPORT

Female patient, nine years old, phototype IV, with a history of cutaneous lesions which appeared at 18 months of age with progression of the picture until she was about three of age. She did not complain of any localized symptoms, her general state was good and she did not have any relevant morbid antecedents. There was no familial history of similar cases and the parents were not consanguineous.

Dermatological exam showed erythematous-scaly plaques and exuberant hyperkeratosis with irregular cerebriform furrows, clearly delimited by an erythematous to brownish-colored halo, located in the elbows and knees (Figures 1 and 2). She also presented similar plaques with geographical outline, in the extensor faces of the hands and forearms, which were more pronounced on the right side.

Two biopsies in different sites were performed, which demonstrated similar findings: orthokeratotic hyperkeratosis in a basket-weave pattern, discreet acanthosis, exuberant papillomatosis, preserved granular layer, presence of vacuolated keratinocytes, dilated capillaries and a nonspecific discreet infiltrate of perivascular mononuclear cells in the papillary dermis (Figure 3).

For treatment, 0.025% tretinoin cream was prescribed to be applied at night in association with 12% ammonium lactate lotion in the morning. After 60 days, the lesions of the knees had regressed and there was a reduction of the hyperkeratosis in the elbows, but with maintenance of the lesions. In view of the side effects of systemic retinoids in this age group and to the small quantity of lesions, the use of topical tretinoin was maintained.

At the time of the last consultation, the lesions still had a little keratosis, slight erythema and were limited to the elbows. The patient abandoned treatment after the eighth month of clinical follow-up.



Figura 1: Lesões no cotovelo direito  
Figure 1: Lesions in the right elbow



Figura 2: Lesões no cotovelo esquerdo  
Figure 2: Lesions in the left elbow

Figura 3: Observam-se hiperqueratose ortoceratótica, acantose e papilomatose

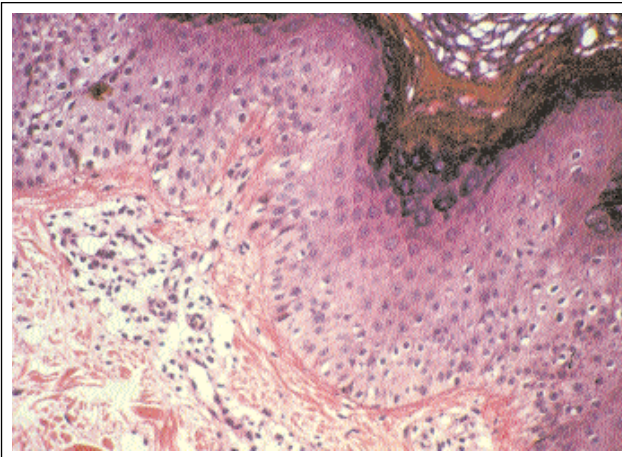


Figure 3: Note the orthokeratotic hyperkeratosis, acanthosis and papillomatosis

## DISCUSSÃO

A eritroqueratodermia simétrica progressiva é genodermatose rara, com poucos casos descritos na literatura, e seu diagnóstico é firmado muito mais em bases clínicas do que histológicas, uma vez que a última é inespecífica.<sup>2</sup>

Os primeiros relatos sobre a EQSP datam de 1886, com Darier descrevendo um paciente com disqueratose congênita. Em 1908, Brocq e Dubreuilh estudaram o mesmo paciente de Darier e chamaram sua doença de "eritroqueratodermia com placas simétricas".<sup>1,2,3</sup> Em 1911, Darier publicou o caso de um paciente com eritroqueratodermia progressiva e simétrica verrucosa, como um raro distúrbio da ceratinização em que foram observadas placas hiperqueratóticas sobre base eritematosa com distribuição simétrica nos joelhos, cotovelos, mãos e pés. Gottron, em 1923, denominou a mesma condição "eritroqueratodermia simétrica progressiva", como é atualmente conhecida.<sup>1,2,3</sup>

O modo de herança da EQSP é autossômico dominante, com ocorrência de casos esporádicos que podem chegar a 50% do total de pacientes diagnosticados com esta condição.<sup>2,3</sup> Acredita-se que o gene responsável pela doença tenha penetrância incompleta, com expressividade variável, responsável por formas clínicas mais brandas, como o caso aqui descrito.<sup>1,2,3,5</sup>

A patogênese das eritroqueratodermias ainda é motivo de estudo. Análises com timidina tritiada demonstraram aumento da atividade mitótica na pele afetada dos pacientes com EQSP, tendo sido, no entanto, normal nos pacientes com EQV, sendo a fisiopatologia das duas condições diferente: enquanto na EQSP o defeito básico é o excesso de produção de células córneas, na EQV há anomalias na coesão das células da camada córnea.<sup>2</sup>

A microscopia ótica demonstra achados inespecíficos, podendo ocorrer em diferentes graus: acantose, hiperqueratose em ortoceratose - eventualmente paraceratose focal - granular preservada com vacuolização perinuclear, ausência de atrofia suprapapilar, capilares dilatados e infiltrado linfo-histiocitário na derme papilar.<sup>2,7</sup> A análise ultraestrutural evidencia aumento do número e do tamanho das mitocôndrias do epitélio, que formam uma zona vacuolizada perinuclear na camada granulosa. As células mais inferiores da camada córnea possuem vacúolos lipídicos, que

## DISCUSSION

Symmetrical progressive erythrokeratoderma is a rare genodermatosis, with few cases described in the literature, and its diagnosis is reached much more on a clinical than a histological basis, since the latter is nonspecific.<sup>2</sup>

The first reports of PSEK date from 1886, when Darier described a patient with congenital dyskeratosis. In 1908, Brocq and Dubreuilh studied the same patient as Darier and denominated the disease "erythrokeratoderma with symmetrical plaques".<sup>1,2,3</sup> In 1911, Darier published the case of a patient with progressive erythrokeratoderma and symmetrical verrucosis, as a rare disturbance of the keratinization in that hyperkeratotic plaques were observed on an erythematous base with symmetrical distribution in the knees, elbows, hands and feet. In 1923, Gottron, denominated the same condition "symmetrical progressive erythrokeratoderma", as it is known today.<sup>1,2,3</sup>

PSEK is principally of autosomal dominant inheritance, with the occurrence of sporadic cases that can account for up to 50% of the total number of patients diagnosed with this condition.<sup>2,3</sup> It is believed the gene responsible for the disease has incomplete penetrance, with variable expressiveness, responsible for milder forms as in the case described here.<sup>1,2,3,5</sup>

The pathogenesis of erythrokeratoderma is still a question for study. Analyses with tritiated thymidine have demonstrated an increased mitotic activity in the skin of patients affected by PSEK, however this was normal in patients with VEK, since the physiopathology of the two conditions is different: while in PSEK the basic defect is the excess of production of horny cells and in VEK there are anomalies in the cohesion of the cells in the corneum stratum.<sup>2</sup>

Optical microscopy reveals nonspecific findings, which can occur in varying degrees: acanthosis, granular hyperkeratosis in orthokeratosis - occasionally focal parakeratosis - preserved with perinuclear vacuolization, absence of suprapapillary atrophy, dilated capillaries and lymphocytic and histiocytic (L&H) cells infiltrate in the papillary dermis.<sup>2,7</sup> Ultrastructural analysis shows an accumulation in the number and size of the mitochondria of the epithelium, which form a vacuolated perinuclear region within the granular layer. The lowermost cells of the

também podem ocorrer nas células espinhosas. Com o tratamento, essas alterações podem regredir, mesmo quando a melhora clínica não seja marcante.<sup>2</sup>

Ambos os sexos são acometidos de forma igual; o surgimento das lesões, mais comumente, ocorre nos primeiros meses de vida, porém já foram observados casos de início na idade escolar e puberdade, assim como desde o nascimento.<sup>2,3,4,6,7</sup> As lesões cutâneas instalam-se gradualmente nos primeiros anos, tendem a permanecer estáveis quanto à forma, cor e localização até a puberdade, quando pode ocorrer remissão espontânea.<sup>2,4,6</sup>

Clinicamente, são observadas placas de hiperqueratose sobre base eritematosa, distribuídas de modo simétrico, principalmente nas extremidades, nádegas e face.<sup>1,2,4</sup> Pode ocorrer hiperqueratose palmoplantar em aproximadamente 50% dos pacientes.<sup>2</sup>

Maldonado e cols.,<sup>4</sup> ao descreverem 10 casos de EQSP, fazem menção a variantes clínicas menores: uma hipocrômica, relatada por Saul,<sup>4</sup> e outra hiperocrômica, relatada por Kogoj.<sup>4</sup>

Em geral, os pacientes com EQSP não apresentam outros quadros clínicos relacionados, exceção feita àqueles agrupados sob a síndrome de Schnyder, que, além das lesões cutâneas típicas, apresentam surdez, miopatia ou atrofia muscular, neuropatia periférica e retardo mental. Outros achados são: ceratite, distrofia ungueal, infecções cutâneas recorrentes e retardo pômbero-estatural. Nesses pacientes, a análise da pele à microscopia eletrônica difere dos demais, por apresentar alterações no nível da junção dermoepidérmica, o que sugere uma variante atípica da EQSP.<sup>8</sup>

O principal diagnóstico diferencial a ser lembrado é a EQV, descrita por Mendes da Costa em 1925. Nessa entidade, ocorrem áreas de eritema com expansão centrífuga, que podem variar rápida ou lentamente, associadas a placas ceratósicas persistentes; as lesões podem ser induzidas por alterações na temperatura ambiental, estresse emocional e pressão mecânica. Tendem a piorar durante a gestação. Cerca de 30% dos pacientes podem ter lesões ao nascimento, o que não ocorre na EQSP.<sup>2,5</sup> A histopatologia é semelhante nas duas condições, mas a microscopia eletrônica revela anomalias de coesão dos ceratinócitos da camada córnea, sem mitocôndrias edemaciadas ou aumentadas em número.

A terapêutica de escolha para as eritroqueratodermias são os retinóides orais.<sup>2,4,6</sup> O fator limitante para seu uso são os efeitos colaterais, especialmente nas crianças. Podem ser usados, apresentando resultados variáveis, com remissões transitórias: coaltar, ácido salicílico, corticosteróides e retinóides tópicos.<sup>3,6</sup> A paciente aqui relatada apresentou resposta clínica favorável com os retinóides tópicos, porém não a remissão total das lesões, o que vai ao encontro dos dados presentes na literatura. □

*corneum stratum have lipid vacuoles, which can also occur in the spinous cells. On treatment, these alterations can regress, even without a marked clinical improvement.<sup>2</sup>*

*Both sexes are affected in a similar way; the onset of the lesions, most commonly, occurs in the first months of life, however cases have been observed at the beginning of school age and puberty, as well as at birth.<sup>2,3,4,6,7</sup> The cutaneous lesions develop gradually in the first few years, then tend to remain stable in terms of form, color and location until puberty, when spontaneous remission can occur.<sup>2,4,6</sup>*

*Clinically, hyperkeratose plaques are observed on an erythematous base, distributed in a symmetrical manner, mainly in the extremities, buttocks and face.<sup>1,2,4</sup> Palmoplantar hyperkeratosis can occur in approximately 50% of the patients.<sup>2</sup>*

*Maldonado and cols.,<sup>4</sup> described 10 cases of PSEK and made mention to lesser clinical variants: one hypochromic, reported by Saul<sup>4</sup> and the other hyperchromic, described by Kogoj.<sup>4</sup>*

*In general, patients with PSEK do not present other related clinical pictures, with the exception of those grouped under Schnyder's syndrome, which, besides the typical cutaneous lesions, present deafness, myopathy or muscular atrophy, peripheral neuropathy and mental retardation. Other findings include: keratitis, unguual dystrophy, recurrent cutaneous infections and growth retardation. In these patients, analysis of the skin with electron microscopy differs from the others, by presenting alterations at the level of the dermoepidermal junction, which suggests an atypical variant of PSEK.<sup>8</sup>*

*The main differential diagnosis to be kept in mind is VEK, described by Mendes da Costa in 1925. In this entity, there occurs areas of erythema with centrifugal expansion, which can vary rapidly or slowly, associated with persistent keratose plaques; these lesions can be induced by alterations in the ambient temperature, emotional stress and mechanical pressure. They tend to worsen during gestation. Approximately 30% of the patients present the lesions at birth, which is not observed in PSEK.<sup>2,5</sup> Histopathologic findings are similar in both conditions, but electron microscopy reveals anomalies in the cohesion of keratinocytes in the corneum stratum, without however edematization of the mitochondria or an increase in their number.*

*The therapeutics of choice for erythrokeratoderma are oral retinoids.<sup>2,4,6</sup> However, the side effects are a limiting factor against their use, especially in children. Also used, but with variable results and transitory remissions are: coaltar, salicylic acid, corticosteroids and topical retinoids.<sup>3,6</sup> The patient reported here presented a favorable clinical response to topical retinoids, however without total remission of the lesions, which is in agreement with the data in the literature. □*

**REFERÊNCIAS / REFERENCES**

1. Nico MMS, Neto CF, Oliveira ZNP. Eritroqueratodermia simétrica progressiva. *An bras Dermatol* 1995; 70(6):551-3.
2. Nazarro V, Blanchet-Bardon C. Progressive symmetric erythrokeratodermia. *Arch Dermatol* 1986; 122(4):434-40.
3. Rodriguez-Pichardo A, Garcia-Bravo B, Sanchez-Pedreno P, Camacho-Martinez F. Progressive symmetric erythrokeratodermia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 19(1 Pt 1): 129-30.
4. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, del Castilho V, Lozoya I. Erythrokeratodermia progressiva symmetrica: report of 10 cases. *Dermatologica* 1982; 164:133-41.
5. Gray LC, Davis LS, Guill MA. Progressive symmetric erythrokeratodermia. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1):858-9.
6. Kudsi S, Naeyaert JM. Progressive symmetric erythrokeratodermia of Darier Gottron. *Dermatologica* 1990; 180(3):196-7.
7. Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998:1483-588.
8. Kiewewetter F, Simon M Jr, Fartasch M, Gevatter M. Progressive partially symmetric erythrokeratodermia with deafness: histological and ultrastructural evidence for a subtype distinct from Schnyder's syndrome. *Dermatology* 1993; 186(3):222-5.

---

*ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:*

*Cristiane Dal Magro*

*SCN Quadra 1 - Bl. E - Ed. Cenral Park - Sala 710*

*Brasilia DF 70710-928*

*Tel.: (61) 327-2324*

*E-mail: dal.magro@apis.com.br*