

# Hiperkeratose epidermolítica em mosaico\*

## *Mosaic Epidermolytic Hyperkeratosis\**

Patrícia F. de Sousa<sup>1</sup>  
Elisa Fontenelle de Oliveira<sup>2</sup>

Ingrid R. Salas<sup>1</sup>  
Rubem David Azulay<sup>3</sup>

Manoela C. C. Crisóstomo<sup>1</sup>  
Bernard K. Kac<sup>4</sup>

**Resumo:** A hiperkeratose epidermolítica é doença genética da queratinização e inicialmente foi descrita sob a sinonímia de eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa. Caracteriza-se por apresentar herança autossômica dominante, podendo ocorrer mutação espontânea em 50% dos casos. Usualmente apresenta-se ao nascimento com bolhas, eritema e descamação, evoluindo para hiperkeratose com ou sem eritrodermia associada. A histopatologia é típica, destacando-se camada córnea intensamente espessada, com degeneração vacuolar na porção superior da epiderme. Têm sido relatados casos esporádicos por mutação pós-zigótica durante a embriogênese, caracterizando o padrão em mosaico do envolvimento cutâneo, com áreas de hiperkeratose alternando com pele sã, seguindo as linhas de Blaschko. As mutações têm sido relatadas nos genes das citoqueratinas 1 e 10. Os autores apresentam o caso de um adolescente de 15 anos de idade, que aos 10 meses de vida apresentou vesículas e bolhas que evoluíram para lesões hiperkeratóticas acometendo os membros, o tronco e a região cervical. Tais lesões seguem as linhas de Blaschko e se alternam com pele sã. O exame histopatológico foi compatível com hiperkeratose epidermolítica. O paciente recebeu tratamento com acitretin, obtendo boa resposta.

Palavras-chave: hiperkeratose epidermolítica; mosaicismo.

**Summary:** Epidermolytic Hyperkeratosis is a genetic disorder of keratinization, initially described as bullous ichthyotic erythroderma. It is transmitted as an autosomal dominant trait, although 50% of cases may occur as spontaneous mutations. This disease frequently presents with blistering, redness and peeling at birth. With time it may develop into generalized hyperkeratosis with or without erythroderma. It has a distinctive histopathologic feature of vacuolar degeneration of the upper epidermis and associated thick stratum corneum. Sporadic epidermolytic hyperkeratosis due to postzygotic, spontaneous mutation during embryogenesis may appear in a mosaic pattern of skin involvement showing areas of hyperkeratosis distributed in streaks along Blaschko's lines, and alternating with normal skin. Mutations occur in either keratin 1 and 10. The authors present the case of a 15 year-old adolescent, who since the age of ten has presented vesico-bullous lesions that gradually became hyperkeratotic. They affected the limbs, the body and the cervical region following Blaschko's lines, and alternating with normal skin. The histopathologic study was compatible with epidermolytic hyperkeratosis. He was treated with acitretin, which obtained a good response.

Key words: hyperkeratosis, epidermolytic; mosaicism.

Recebido em 20.06.2002. / Received in June, 20<sup>th</sup> of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 11.02.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in February, 11<sup>th</sup> of 2003.

\* Trabalho realizado pelo Instituto de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do RJ - chefia: Prof. Rubem David Azulay. / Work done at the "Instituto de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia", RJ - Head: Prof. Rubem David Azulay

<sup>1</sup> Pós-graduanda de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. / Post-graduate student in Dermatology, Santa Casa de Misericórdia, Rio de Janeiro.

<sup>2</sup> Membro efetivo da SBD e chefe do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. / Standing member of the Brazilian Dermatological Society (SBD), Head of the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic, Santa Casa de Misericórdia, Rio de Janeiro.

<sup>3</sup> Professor-assistente de Dermatologia da UFRJ, FTESM e PUC-RJ. / Assistant-Professor of Dermatology, UFRJ, FTESM and PUC-RJ.

<sup>4</sup> Patologista do Instituto de Dermatologia. / Pathologist, Instituto de Dermatologia.

## INTRODUÇÃO

A eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita é doença genética da queratinização e foi inicialmente descrita por Brocq em 1902. Essa entidade de transmissão autossômica dominante tem prevalência de 1/200.000, e em 50% dos casos ocorre mutação espontânea. O termo hiperkeratose epidermolítica é usado tanto para descrever uma entidade clínica distinta, a eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa, como a histologia associada a outros tipos de dermatose, tais como ceratodermia palmoplantar epidermolítica de Vöerner, nevo epidérmico linear, acantoma epidermolítico solitário, ictiose bolhosa de Siemens, ictiose hystrix tipo Curth-Macklin.<sup>3,7,9,11</sup>

A eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa ou hiperkeratose epidermolítica é caracterizada por alteração na queratinização, causada por uma falha na rede de queratinas 1 e/ou 10, conferindo fragilidade aos queratinócitos, particularmente da epiderme superior.<sup>2</sup> Os fenótipos diferem com relação à extensão do acometimento, presença ou não de eritrodermia e de comprometimento palmoplantar.<sup>3,4,5</sup> Devido à mutação esporádica, pós-zigótica, a hiperkeratose epidermolítica pode representar um padrão em mosaico, com áreas de hiperkeratose alternando com pele normal, geralmente seguindo as linhas de Blaschko.<sup>2,6</sup>

## RELATO DO CASO

L.S.F., 15 anos, do sexo masculino, melanodérmico, solteiro, estudante, natural e procedente do Rio de Janeiro, RJ.

Desde os 10 meses de idade, apresentava lesões vesicobolhosas, com exulcerações freqüentes, que evoluíram na pré-adolescência para lesões acastanhadas de aspecto verrucoso, acometendo tronco, membros, axilas e região inguinal. Havia prurido discreto associado.

Não havia casos semelhantes na família.

Ao exame dermatológico apresentava pápulas ceratóticas acastanhadas, agrupadas, por vezes de aspecto verrucoso, de distribuição linear, seguindo as linhas de Blaschko, localizadas no tronco, região cervical, membros e região inguinal. As regiões palmoplantares, mucosas e unhas eram normais (Figuras 1 e 2).

Foi realizada biópsia cutânea que, ao exame histopatológico, evidenciou hiperkeratose compacta, acantose, hipergranulose, acantólise e vacuolização das camadas granulosa e espinhosa, e a presença de grânulos de cerato-hialina (Figura 3).

Considerando a hipótese diagnóstica, foram solicitados hemograma, hepatograma e lipidograma, visando ao tratamento com acitretin, considerando os possíveis efeitos colaterais dos retinóides, tais como alterações hematológicas (anemia, trombocitose, trombocitopenia, leucopenia), hepatotoxicidade e dislipidemia. O paciente iniciou tratamento com acitretin, na dose de 0,25mg/kg/dia, por via oral. Após um mês de tratamento, o paciente apresentou melhora clínica importante das lesões (Figuras 4 e 5).

## INTRODUCTION

*Congenital bullous ichthyotic erythroderma is a genetic disorder of keratinization, initially described by Brocq in 1902. It is transmitted as an autosomal dominant trait and has a prevalence of 1/200,000. Spontaneous mutation is known to occur in 50% of cases. The term epidermolytic hyperkeratosis is used to describe the distinct clinical entity, i.e. the congenital bullous ichthyotic erythroderma, as well as the histology associated to other types of skin diseases, such as epidermolytic palmoplantar keratoderma of Voerner, linear epidermal nevus, solitary epidermolytic acanthoma, ichthyosis bullosa of Siemens, ichthyosis hystrix Curth-Macklin type.<sup>3,7,9,11</sup>*

*Congenital bullous ichthyotic erythroderma or epidermolytic hyperkeratosis is characterized by keratinization alterations caused by a defect in the keratin 1 and/or 10 network, weakening the keratinocytes, and especially those of the upper epidermis.<sup>2</sup> The phenotypes differ according to the extension of affection, presence or not of erythroderma and palmoplantar involvement.<sup>3,4,5</sup> Due to sporadic postzygotic mutation, the epidermolytic hyperkeratosis may show a mosaic pattern, with hyperkeratotic areas alternating with normal skin usually along Blaschko's lines.<sup>2,6</sup>*

## CASE REPORT

*L.S.F.: a 15-year-old single, melanodermic male student, born and raised in Rio de Janeiro, RJ.*

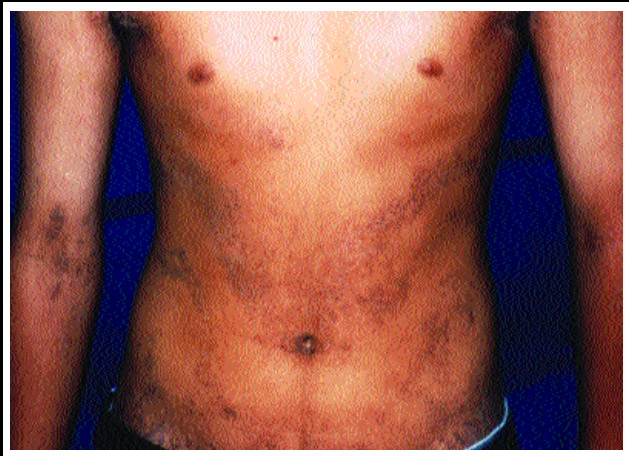
*Ever since the age of 10 months, the patient showed vesico-bullous lesions with frequent exulcerations. The disorder progressed in pre-adolescence into brownish lesions with a verrucous aspect, afflicting the trunk, limbs, axillae, and the inguinal region. It occurred in association with discreet pruritus.*

*There were no similar cases in the patient's family history.*

*The dermatological examination showed brownish keratotic papules in clusters, at times having a verrucous aspect. The papules were distributed linearly along Blaschko's lines, and localized on the trunk, cervical region, limbs, and inguinal region. The palmoplantar, mucous and nail regions were normal (Figures 1 and 2).*

*A cutaneous biopsy was performed. During the histopathologic examination, the biopsy evidenced compact hyperkeratosis, acanthosis, hypergranulosis, acantholysis and vacuolization of the granulosa and spinous layers. There was a presence of keratohyalin granules. (Figure 3).*

*Regarding the diagnostic hypothesis, the following tests were solicited: hemogram, hepatogram and lipidogram, intended for acitretin treatment, and taking account of the possible side effects of retinoids, such as hematologic alterations (anemia, thrombocytosis, thrombocytopenia, leukopenia), hepatotoxicity and dyslipidemia. The patient initiated treatment orally with acitretin in a dose of 0.25 mg/kg daily. After a month of treatment, the patient showed significant clinical improvement of the lesions (Figures 4 and 5).*



**Figura 1:** Hiperkeratose Epidermolítica: pápulas ceratóticas agrupadas, em disposição linear, seguindo as linhas de Blaschko no tronco. / **Figure 1:** Epidermolytic Hyperkeratosis: clustered keratotic papules, disposed linearly on the trunk along Blaschko's lines.



**Figura 2:** Hiperkeratose Epidermolítica: pápulas ceratóticas agrupadas, formando placa no cotovelo. / **Figure 2:** Epidermolytic Hyperkeratosis: clustered keratotic papules, forming a plaque on the elbow.

## DISCUSSÃO

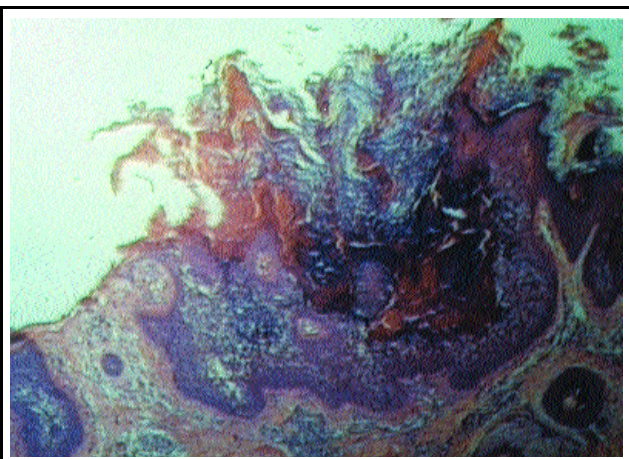
As queratinas formam uma rede estrutural dentro da célula. Conforme o tecido amadurece, essas proteínas são produzidas numa seqüência previsível. Na camada basal são expressas as queratinas dos tipos 5 e 14, enquanto nas camadas espinhosa e granulosa as células expressam queratinas 1 e 10.<sup>3</sup> O gene da queratina 1 localiza-se no cromossomo 12, enquanto o da 10, no cromossomo 17.<sup>7</sup>

A falha na rede de queratinas 1 e/ou 10 confere fragilidade aos queratinócitos, particularmente da epiderme superior, caracterizando a hiperkeratose epidermolítica.<sup>2</sup> Ela tem herança autossômica dominante ou ocorre por mutação esporádica.<sup>3,4,5</sup> O neonato pode ter a pele eritematosa, com bolhas superficiais, áreas de descamação e erosão. É comum ocorrer infecção secundária. O estrato córneo tende a desprender-se, deixando base eritematosa (fenôme-

## DISCUSSION

Keratins form a structural network within the cell. As the skin tissue matures, these proteins are produced in a sequence that can be predicted. In the basal layer there is expression of keratin types 5 and 14, while in the spinous and granulous layers the cells express keratins 1 and 10.<sup>3</sup> The keratin 1 gene is localized to chromosome 12, while the keratin 10 gene is linked to chromosome 17.<sup>7</sup>

A defect in the keratin 1 and/or 10 network weakens the keratinocytes, especially those in the upper epidermis, which characterizes epidermolytic hyperkeratosis.<sup>2</sup> The latter has an autosomal dominant trait or occurs by sporadic mutation.<sup>3,4,5</sup> The newborn may have erythematous skin with surface blisters, squamous areas and erosion. It is common for secondary infections to occur. The stratum corneum tends to crack and flake, leaving the erythematous base



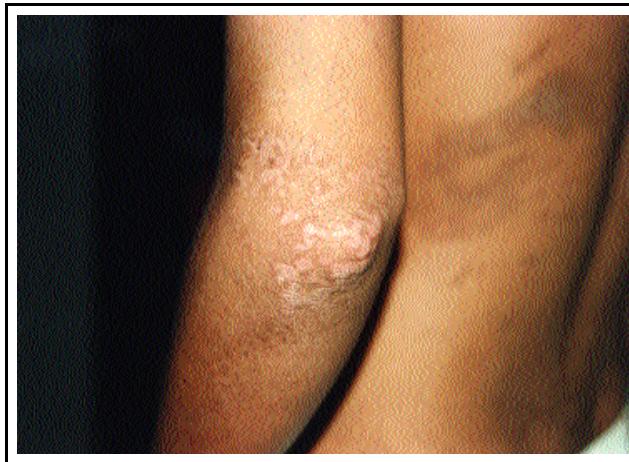
**Figura 3:** Hiperkeratose Epidermolítica (H&E 40x): hiperkeratose compacta, camada granulosa basofílica espessada e camada de Malpighi espongiótica e vacuolada. / **Figure 3:** Epidermolytic Hyperkeratosis: (H&E 40x): compact hyperkeratosis, thick basophilic granulous layer and spongiotic and vacuolated malpighi stratum.



**Figura 4:** Hiperkeratose Epidermolítica: aspecto após um mês de tratamento com acitretin. Regressão das lesões ceratóticas e hipocromia residual na região do abdômen. / **Figure 4:** Epidermolytic Hyperkeratosis: aspect after one month of treatment with acitretin. Regression of the keratotic lesions and residual hypochromia on the abdominal region.



**Figura 5:** Hiperkeratose Epidermolítica: regressão da lesão ceratósica do cotovelo após um mês de tratamento com acitretin.



**Figure 5:** Epidermolytic Hyperkeratosis: regression of the keratotic lesion of the elbow after one month of treatment with acitretin.

no de Mauserung). Evolutivamente, a formação de bolhas cede lugar para lesões hiperkeratósicas, talvez pela necessidade de se fazer uma barreira epidérmica mais eficiente expressando queratinas hiperproliferativas (6 e 16).<sup>7</sup>

Ocasionalmente, erros mitóticos ou mutações no início do desenvolvimento dão origem a duas ou mais populações de células num mesmo indivíduo, condição referida como mosaïcismo.<sup>8</sup>

Caso ocorra, durante a embriogênese, mutação do gene da queratina 1 ou 10, pode surgir um padrão em mosaico do envolvimento cutâneo. Clinicamente existem áreas afetadas seguindo em geral as linhas de Blaschko (limitando-se a poucas ou muitas faixas), alternando com áreas de pele normal. Se as células germinativas desse indivíduo também estiverem afetadas (mosaicismo somático e gonadal), ele poderá transmitir a mutação para sua prole.<sup>2,6,9</sup> Existem relatos de pacientes com eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa nevíode que têm filhos com a forma clássica de eritrodermia ictiosiforme bolhosa.<sup>9</sup>

Histologicamente, ela se caracteriza por acantose, hiperkeratose compacta, números aumentados de grãos de cerato-hialina de formato irregular na camada granulosa, e ainda degeneração vacuolar nos estratos espinhoso e granuloso.<sup>10</sup>

O padrão histológico descrito pode ser encontrado em outras dermatoses, como: ceratodermia palmoplantar epidermolítica ou de Vörner; acantoma epidermolítico; nevo epidérmico linear usualmente do tipo sistematizado (que não possui bolhas clinicamente); ictiose bolhosa de Siemens (mutação da queratina 2e, presente na epiderme mais superficial); ictiose epidermolítica anular.<sup>2,7,10,11</sup>

Os autores consideram que o caso relatado seja de hiperkeratose epidermolítica em mosaico baseados na anamnese e nos exames clínico e histopatológico. Houve boa resposta terapêutica com a administração de acitretin e melhora na qualidade de vida desse adolescente. Entretanto, é importante alertar para o aconselhamento genético, uma vez que esse paciente pode ser portador de mosaïcismo não só somático como gonadal e, dessa maneira, dar origem a descendentes gravemente afetados pela dermatose. □

(Mauserung Phenomenon). The blister formations progressively give way to hyperkeratotic lesions. This occurs perhaps through the need to create for itself a more efficient epidermal

barrier that expresses hyperproliferative keratins (6 and 16).<sup>7</sup>

Mitotic defect or mutations at the onset of growth occasionally spawn two or more cell populations in a single individual, a condition referred to as mosaicism.

Were a mutation in the keratin 1 or 10 genes to occur during embryogenesis, a mosaic pattern of cutaneous involvement could arise. Clinically, there exist affected areas usually along Blaschko's lines (these being limited to a few or several streaks), alternating with areas of normal skin. Were the stem cells of these individuals also to be affected (somatic and gonadal mosaicism), this could lead to transmitting a mutation through their offspring.<sup>2,6,9</sup> Reports exist of patients with congenital nevoid bullous ichthyotic erythroderma who have offspring with a classical form of bullous ichthyotic erythroderma.<sup>9</sup>

Histologically, this form is characterized by acanthosis, compact hyperkeratosis, a greater number of irregularly-formed keratohyalin granules in the granulos layer, and even vacuolar degeneration in the spinous and granulos strata.<sup>10</sup> The histologic pattern described may be found in other dermatoses, such as: epidermolytic palmoplantar keratoderma, or of Vörner type; epidermolytic acanthoma; linear epidermal nevus, usually systematized type (which does not clinically have blisters); bullous ichthyosis of Siemens (mutation of keratin 2e, present in the most superficial epidermis); annular epidermolytic ichthyosis.<sup>2,7,10,11</sup>

The authors consider the reported case to be mosaic epidermolytic hyperkeratosis based on anamnesis, and clinical and histopathological examinations. There was a good therapeutic response to administering acitretin, and improvement in the quality of this adolescent's life. On the other hand, it is important to advise genetic consulting, given that this patient may be a carrier of mosaicism, and not only somatic but gonadal mosaicism. Therefore, the patient may have offspring who could be severely affected by skin disease. □

**REFERÊNCIAS / REFERENCES**

1. Joh GY, Traupe H, Metze D, Nashan D, Huben M, Hoh ID *et al.* A novel dinucleotide mutation in keratin 10 in the annular epidermolytic ichthyosis variant of bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 1997; 108 (3): 357-61.
2. DiGiovanna JJ, Ichthyosiform Dermatoses. In: Freedberg IM, Eisen Z, Wolff K *et al.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 589-95.
3. Shwayder T. Ichthyosis in a nutshell. *Pediatrics in Review* 1999; 20 (1): 5-12.
4. Rath JBS, Grando LJ, Campos TB, Moreira S, Fabro SML, Rau LH. Hiperkeratose epidermolítica - relato de dois casos clínicos de pacientes com comprometimento odontológico do tipo cárie rampante. *Pediatria Moderna* 1998; vol XXXIV (11): 779-784.
5. Yang JM, Nam K, Kim SW, Jung SY, Min HG, Yeo UC *et al.* Arginine in the beginning of the 1A rod domain of the keratin 10 gene is the hot spot for the mutation in epidermolytic hyperkeratosis. *J Dermatol Sci Feb* 1999; 19 (2):126-33.
6. Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999; 85(4):330-3.
7. Williams ML, LeBoit PE. The Ichthyoses: Disorders of Cornification. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK *et al.* Cutaneous Medicine and Surgery - An Integrated Program in Dermatology. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 1688.
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patologia Estrutural e Funcional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA, 1991: 106.
9. Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of Dermatology. 5th ed. Blackwell Science, 1998: 1506.
10. Lever WF, Lever GS. Histopatologia da Pele. 7a ed. São Paulo: Manole, 1991: 59.
11. Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. 1st ed. Blackwell Science, 2000: 1109.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

**Elisa Fontenelle**

**Rua Santa Luzia, 206 - Pavilhão São Miguel**

**Rio de Janeiro RJ 22020-020**

**Tel./Fax: (21) 2220-1928**

**E-mail: elisafontenelle@bol.com.br**