

Ceratoderma mutilante de Vohwinkel: relato de três casos em uma família*

*Vohwinkel's mutilating keratoderma: report of three familial cases**

Lúcia Isabel de Sá Cavalcante¹
Thereza Lúcia Prata de Almeida²

Érica de Magalhães Holanda¹
José Wilson Accioly-Filho³

Resumo: A ceratoderma hereditária mutilante ou síndrome de Vohwinkel é afecção dermatológica rara caracterizada pelo espessamento cutâneo das palmas, plantas e dorso de mãos e pés, e por constrictões em faixa dos dedos (pseudoainhum). São relatados três casos em uma família, envolvendo duas gerações. Em todos havia, adicionalmente, perda auditiva neurosensorial. Discutem-se o diagnóstico diferencial com outras ceratodermias palmoplantares e o tratamento com retinóides. Trata-se da primeira descrição dessa entidade no Brasil.

Palavras-chave: ainhum; ceratoderma palmar e plantar

Summary: *Keratoderma hereditarium mutilans*, or *Vohwinkel's syndrome*, is a rare cutaneous disease characterized by thickening of the palms, soles and dorsa of the hands and feet, and by ainhum-like constriction of the fingers. This paper reports a case of three family members, over a span of two generations, who were affected by this disorder. Sensorineural deafness was also observed in each patient. We discuss differential diagnosis and retinoid treatment of this condition. This is the first case report on this disease to come from Brazil.

Key words: *ainhum; keratoderma, palmoplantar.*

INTRODUÇÃO

As ceratodermias palmoplantares hereditárias representam um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam pelo espessamento cutâneo difuso ou focal das palmas e plantas. Podem ser diferenciadas pelo modo de herança, idade de aparecimento, área afetada, anormalidades associadas, achados histológicos, prognóstico e resposta terapêutica.¹

A ceratoderma hereditária mutilante ou síndrome de Vohwinkel (SV) é doença de herança preferencialmente autossômica dominante (um tipo recessivo já foi relatado), descrita originalmente por Vohwinkel em 1929.² Em meados da década de 1980, apenas 30 casos haviam sido relatados na literatura.³ É mais frequentemente observada em mulheres e em caucasianos, e em geral inicia-se na infância. Caracteriza-se por: 1) hiperkeratose palmoplantar difusa, com aparência de favo de mel; 2) faixas constrictivas digitais

INTRODUCTION

Hereditary palmoplantar keratodermas represent a heterogeneous group of diseases characterized by diffuse or focused cutaneous thickening of the palms and soles. They can be differentiated by hereditary means, age of appearance, area affected, associated abnormalities, histological findings, prognosis and therapeutic response.¹

Mutilating hereditary keratoderma, or *Vohwinkel's syndrome* (VS), is most commonly an autosomal dominant disease (a recessive type has already been reported), originally described by Vohwinkel in 1929.² By the middle of the 1980's, the literature contained only 30 reported cases.³ VS is mostly observed in women and Caucasians, and generally begins during infancy. It is characterized by: 1) diffuse palmoplantar hyperkeratosis, with a "honeycomb-like" appearance; 2) constricting scar of the digits

Recebido em 25.05.2001. / Received in May, 25th of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 22.05.2001. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in May, 22nd of 2002.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) - Universidade Federal do Ceará (UFC). / Work done at the Dermatology Service of the "Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) - Universidade Federal do Ceará (UFC)".

¹ Residente em Dermatologia do HUWC. / Resident in Dermatology at the HUWC.

² Professor Assistente - Disciplina de Dermatologia - Faculdade de Medicina (UFC). / Assistant Professor - Dermatology Department, Faculty of Medicine (UFC).

³ Professor-adjunto - Disciplina de Dermatologia - Faculdade de Medicina (UFC). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC / Adjunct Professor - Dermatology Department - Faculty of Medicine (UFC). Head of Dermatology Service at the Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC

conhecidas como pseudoainhum;⁷ e 3) placas ceratósicas em forma de estrela-do-mar no dorso de mãos e pés, também envolvendo os punhos, antebraços, cotovelos e joelhos. Esporadicamente, têm-se observado associações com alopecia universal congênita ou cicatricial,^{4,5} dermatoses ictiosiformes,^{3,6-8} paraplegia espástica e miopatia,⁹ perdas auditivas neurosensoriais e surdez,^{5,8-14} retardo mental,^{15,16} anormalidades craniofaciais,¹¹ acantose nigricante,¹⁷ bolhas plantares, coxins falangianos^{3,9,18,19} e anormalidades ungueais.^{20,21}

Os autores relatam três casos de SV em uma família (envolvendo duas gerações), associados com perda auditiva neurosensorial. São discutidos o diagnóstico diferencial e a terapêutica. Trata-se do primeiro relato dessa entidade neste país.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 17 anos de idade, branca, estudante, nascida de parto normal sem complicações, sétima filha de uma família de 10 irmãos. Pais não consanguíneos. Sua doença teve início aos dois anos de idade com o aparecimento de "calosidades" nas palmas e calcanhares. Segundo referia a paciente, as lesões progrediram continuamente em forma de "verrugas", coalescendo até formar placas espessas e difusas, pruriginosas, nas palmas e plantas. Concomitantemente houve aparecimento progressivo de constrictões envolvendo os quiro e pododáctilos, tendo dois dígitos sido amputados cirurgicamente aos 11 anos de idade. Negava dificuldades auditivas. Pai e irmão têm doença semelhante. Ao exame dermatológico, observavam-se lesões em placa, hiperkeratóticas, eritematosas, nas palmas, plantas e faces dorsais das mãos e pés. As áreas de hiperkeratose palmoplantar apresentavam aspecto de favo de mel (Figuras 1 e 2), enquanto as faces dorsais das mãos e tornozelo exibiam placas lineares em forma de estrela-do-mar (Figura 3). No dorso dos dedos, cotovelos e joelhos eram observadas lesões papulosas, ceratóticas, semelhantes a verrugas (Figura 4), assim como amputação dos quintos pododáctilos direito e esquerdo, e constrictão importante entre as falanges distais e proximais dos quartos quirodáctilos direito e esquerdo (Figura 4). O exame físico não revelou nenhuma outra anormalidade. Exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, bioquímica do sangue, sumário de urina, radiografia de tórax) foram normais. A audiometria detectou perdas auditivas neurosensoriais bilaterais

*A palavra ainhum na língua falada pelos negros patuás do Brasil significa "fissura". A nomenclatura da condição, contudo, permanece confusa. Uma revisão literária demonstra que os termos "ainhum" e "pseudoainhum" são quase sempre usados indistintamente. No entanto, Rook *et al.*³⁰ definem ainhum como "o desenvolvimento de uma faixa constrictiva ao redor de um dedo, ocorrendo espontaneamente no negro", enquanto pseudoainhum é "uma seqüência similar de eventos ocorrendo em uma variedade de condições ou como uma anomalia isolada do desenvolvimento". Por esse motivo, emprega-se neste texto o segundo termo.

known as pseudoainhum;⁷ and 3) keratotic plaques in starfish-shapes on the dorsa of the hands and feet, which may also involve wrists, forearms, elbows and knees. There have been sporadic associations observed with congenital or cicatricial alopecia universalis,^{4,5} ichthyosiform dermatoses,^{3,6-8} spastic paraplegia and myopathy,⁹ loss of neurosensory hearing and deafness,^{5,8-14} mental retardation,^{15,16} craniofacial abnormalities,¹¹ acanthosis nigricans,¹⁷ plantar blisters, digital cushions^{3,9,18,19} and unguinal abnormalities.^{20,21}

The authors report three cases of SV in a family (spanning two generations), associated with loss of neurosensory hearing. The diagnostic and therapeutic differential is discussed. This is the first case report on the disease from Brazil.

CASE REPORT

Case 1

A 17-year-old Caucasian female patient, a student who was born from normal cesarean section without complications, the seventh daughter of a ten-child family. Parents are not consanguine. Her disease began at the age of two with the appearance of "callosities" in the palms and heels. According to the patient's account, the lesions progressed continually in the form of "verrucae", until coalescing into thick, diffuse and pruriginous plaques on the palms and soles. There was a concomitantly progressive appearance of constrictions involving the fingers and toes, with two digits being surgically amputated at age eleven. The patient denies having experienced hearing problems. The father and brother have a similar disease. In the dermatologic exam, hyperkeratotic, erythematous lesions in plaques were observed in the palms, soles and dorsa of the hands and feet. The hyperkeratotic palmoplantar areas demonstrated a honeycomb-like aspect (Figures 1 and 2), while the dorsa of the hands, and ankle showed linear plaques in a starfish shape (Figure 3). On the dorsa of the fingers, elbows and knees, papulous, keratotic and verruca-like lesions were observed (Figure 4), as was the amputation of the right and left fifth toe, and a major constriction between the distal and proximal phalanges of the right and left fourth finger (Figure 4). The physical examination did not reveal any abnormality. Routine laboratory tests (complete biochemical blood hemogram, urine summary, thorax radiography) were normal. The audiometer detected a loss in bilateral neurosensory hearing for acute high-frequency sounds. The radiological

* The word "ainhum" in the patois spoken by Afro-Brazilians means "fissure". The terminology of the condition remains confused, however. A literature review shows that the term "ainhum" and "pseudoainhum" are almost always used indistinctly. On the other hand, Rook *et al.*³⁰ define ainhum as "the development of a constricting scar around the digit, occurring spontaneously in African-Americans", while pseudoainhum is "a similar sequence of events occurring in a variety of conditions or as an isolated developmental anomaly." For this reason, the second term will be employed in this paper.

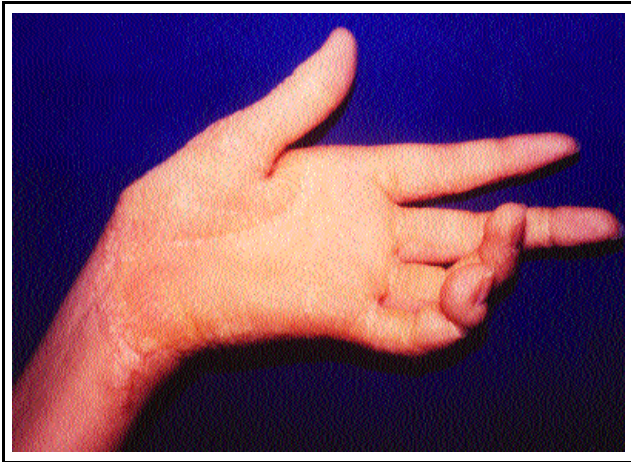


Figura 1: Hiperkeratose palmar difusa em favo de mel e constrição anular (pseudoainhum) no quinto quirodáctilo esquerdo (Caso 1). / *Figure 1: Diffuse palmer honeycomb hyperkeratosis and ring-shaped constriction (pseudoainhum) in the fifth left finger (Case 1).*



Figura 2: Hiperkeratose plantar difusa, padrão em favo de mel (Caso 1). / *Figure 2: Diffuse plantar hyperkeratosis, honeycomb pattern (Case 1).*

para sons agudos de elevada frequência. O exame radiológico das mãos e dos pés demonstrou discretas rarefações ósseas e osteoporose distal às bandas constrictivas, e ausência das falanges distais dos quintos pododáctilos direito e esquerdo. O exame histopatológico da região palmar e pápula ceratótica do joelho revelou marcada hiperkeratose, hipergranulose, acantose moderada e escasso infiltrado celular mononuclear perivascular superficial. Baseado nos achados clínicos e laboratoriais, o diagnóstico de síndrome de Vohwinkel associada a perdas auditivas neurosensoriais foi estabelecido. A paciente foi tratada com etretinato, inicialmente na dose de 1mg/kg/dia. Houve redução progressiva da hiperkeratose e regressão parcial das constrições em banda, especialmente observáveis após os três primeiros meses de tratamento. Posteriormente, a dose foi reduzida para 0,5mg/kg/dia, com manutenção dos resultados terapêuticos. Seis meses após o início do tratamento foi obrigada a interrompê-lo por falta do medicamento no posto de saúde. Entretanto, alguns meses após, reiniciou-o, dessa vez com acitretina 0,4mg/kg/dia. Obteve novamente melhora importante da ceratodermia e redução das constrições em faixa. Durante todo o tratamento, tolerou bem o uso desses retinóides aromáticos, ocorrendo apenas queilite moderada. Os exames laboratoriais permaneceram nos limites da normalidade. Medidas contraceptivas foram adotadas.

Figura 3: Placas lineares com aspecto de estrela-do-mar (Caso 1).



Figure 3: Linear plaques with starfish aspect (Case 1).

examination of the hands and feet demonstrated discrete bone rarefaction and osteoporosis distal from the constricting band, and absence of distal phalanges in the right and left fifth toes. The histopathologic exam of the palmar region and keratotic papule of the knee revealed marked hyperkeratosis, hypergranulosis, moderate acanthosis and scarce superficial perivascular mononuclear cellular infiltrate. Based on clinical and laboratory findings, the diagnosis of Vohwinkel's syndrome associated with neurosensorial hearing loss was established. The patient was treated with etretinate, initially 1 mg/kg daily dose. There was progressive reduction of hyperkeratosis and partial regression of the band constrictions, especially observable after the three first months of treatment. Later, the dose was tapered to 0.5 mg/kg daily, with maintenance of therapeutic results. Six months after initiation, the treatment had to be interrupted because of a lack of medication at the polyclinic. However a few months later, the treatment was reinitiated, this time with acitretin, 0.4 mg/kg daily. Significant improvement was obtained again of the keratoderma, with reduction of the band constrictions. During the entire treatment, the patient tolerated the use of these aromatic retinoids well, with moderate cheilitis occurring only. The laboratory exams continued until the normal limits. Contraceptive measures were adopted.

Figura 4: Pápulas ceratóticas no dorso dos dedos dos pés e ausência dos quintos pododáctilos direito e esquerdo e constrictões anulares pseudoainhum) nos quartos pododáctilos direito e esquerdo (Caso1).



Figure 4: Keratotic papules in the dorsa of the toes and absence of the fifth right and left toes and ring-shaped constriction (pseudoainhum) in the fourth right and left toes (Case 1).

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 13 anos de idade, estudante e agricultor, nascido de parto normal sem complicações. É o nono filho de uma família de 10 irmãos. Referia que desde os dois anos de idade apresentava espessamento da pele nas regiões plantares. Aos cinco anos surgiram pápulas ceratóticas no dorso dos dedos das mãos e pés, joelhos e cotovelos. Aos 10 anos, tornou-se evidente o envolvimento palmar. Queixava-se do surgimento de fissuras dolorosas nas regiões palmoplantares. A dor melhorava com o uso de "sebo-gordura animal". Negava prurido nas lesões e deficiência auditiva. Ao exame dermatológico, observaram-se hiperqueratose difusa de média intensidade nas regiões palmoplantares com aspecto em favo de mel (Figura 5); placas ceratóticas na face dorsal das regiões do metacarpo e metatarsofalanganias, cotovelos, joelhos e maléolos; lesões ceratóticas, de aspecto linear, tipo estrela-do-mar, nos calcâneos e tornozelos. Exames laboratoriais: hemograma completo, bioquímica do sangue, sumário de urina - sem alterações. Histopatológico: pele do tipo acral, exibindo hiperqueratose compacta, acantose irregular, hipergranulose e papilomatose, compatível com ceratodermia. Audiometria: perda auditiva de leve a moderada à esquerda e de moderada a grave à direita para sons agudos de alta frequência (padrão neurosensorial). Foi prescrito o uso de tópicos à base de uréia e ácido salicílico. Não foi possível o emprego do etretinato porque o paciente residia a longa distância e tinha dificuldades para retornar ao ambulatório.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 57 anos, agricultor, primeiro filho de uma família de 10 irmãos. Informa início da doença aos seis anos de idade

Figura 5: Hiperqueratose difusa em favo de mel com numerosas fissuras na região plantar (Caso 2).



Caso 3

A 57-year-old patient, a farmer, the first-born child to a ten-children family. He reported the onset of the disease at the age of six, with emergence of keratotic papules in the dorsa of the

Figure 5: Diffuse hyperkeratosis in honeycomb with numerous fissures in the plantar region (Case 2).

com surgimento de pápulas ceratóticas no dorso das mãos e pés. Aos 10 anos referia espessamento da pele das palmas e plantas. Aos 20 anos observou desenvolvimento de constrictões anulares nos quintos pododáctilos, que o incapacitavam para o trabalho. Algum tempo após, submeteu-se a amputação de ambos os dígitos. Referia diminuição da acuidade auditiva bilateralmente há 15 anos (mais acentuada no lado direito). Ao exame físico, apresentava hiperqueratose palmoplantar padrão em favo de mel com fissuras dolorosas, lesões papulosas, de distribuição linear (em estrela-do-mar) no dorso das mãos e calcâneos, pápulas ceratóticas sobre eminências ósseas das articulações metacarpo e metatarsofalangianas, cotovelos, joelhos e regiões maleolares. Ausência bilateral dos quintos pododáctilos. Exames laboratoriais: hemograma completo, bioquímica do sangue - sem alterações. Exame radiológico de mãos e pés revela perda dos quintos pododáctilos direito e esquerdo. O exame histopatológico demonstrou epiderme acantótica, com hipergranulose e papilomatose, espessa camada córnea com ortoceratose compacta, sendo o diagnóstico compatível com ceratodermia. Na audiometria foi verificado perda auditiva de moderada a grave à direita e leve à esquerda, para sons agudos, de alta frequência (neurosensorial). Tal como para o paciente previamente descrito, foi prescrito o uso de tópicos ceratolíticos (creme de uréia a 15% , vaselina salicilada a 5%). Não foi possível o uso de retinóides, pois o paciente não dispunha de condições financeiras para deslocar-se à capital (Fortaleza, CE) e, assim, fazer seguimento clínico-laboratorial adequado.

DISCUSSÃO

Os achados clínicos nos três casos correspondem aos descritos na ceratodermia hereditária mutilante ou síndrome de Vohwinkel. Apresentavam maciça ceratodermia das palmas e plantas (em favo de mel), com outras áreas de envolvimento, incluindo as faces extensoras dos joelhos, cotovelos, áreas sobre as articulações metacarpofalangianas e tendão de Aquiles (pápulas ceratóticas ocasionalmente dispostas em placas lineares produzindo imagens em estrela-do-mar). Dois dos pacientes (pai e filha) apresentavam faixas constrictivas ao redor de alguns dígitos das mãos e/ou pés, tendo sido realizada, em ambos, amputação cirúrgica de alguns deles. Em todos os pacientes, o quadro teve início na idade pré-escolar (por volta dos dois anos de idade) e progrediu em gravidade até a adolescência. Algumas diferenças individuais, no entanto, mostravam-se presentes, como o desenvolvimento dessas faixas constrictivas no pai por volta dos 20 anos de idade, enquanto sua filha as desenvolveu em torno dos 10 anos de idade. Tais achados correspondem aos descritos na literatura.¹⁻²¹

O heredograma dos pacientes confirma o padrão dominante de transmissão tal como descrito na literatura.¹

Grande variabilidade na expressão fenotípica da doença e achados clínicos associados têm sido descritos em pacientes com síndrome de Vohwinkel.¹⁻²¹ Atualmente, admite-se a existência de pelo menos duas variantes. A primeira está associada com ictiose generalizada, sem surdez. Pápulas ceratóticas lineares

hands and feet. At age 10 he referred to thickening of the skin in the palms and soles. At age 20 he observed the development of band constrictions in the fifth toe, incapacitating him to work. Some time later, he submitted to amputation of both digits. He referred to a reduction of bilateral acute hearing 15 years ago (more accentuated on the right side). Upon the physical examination, standard honeycomb-shaped palmoplantar hyperkeratosis with painful fissures, papulous lesions, of linear distribution (in starfish) on the dorsa of the hands and calcaneous, keratotic papules over the bone eminence of the metacarpal and metatarsophalangeal articulations, elbows, knees and malleolous regions. Bilateral absence of the fifth toes. Laboratory exams: complete hemogram, biochemical assay of the blood - without alterations. Radiological exam of the hands and feet reveal loss of the fifth right and left toes. The histologic exam demonstrated acanthotic epidermis with hypergranulosis and papilomatosis, thick corneal layer with compact orthokeratosis -- a diagnosis compatible with keratoderma. The audiometer showed moderate to severe loss of hearing on the right side and mild deafness on the left, for acute high-frequency (neurosensorial) sounds. As with the previously described patient, use of keratolytic topics was prescribed (urea cream 15%, salicylated vaseline 5%). It was not possible to use retinoids, because the patient did not dispose of the financial conditions to commute to the capital, Fortaleza (in Ceara State (CE)) so as to undergo adequate clinical and laboratory follow-up.

DISCUSSION

Clinical findings in the three cases correspond to those described in mutilating hereditary keratoderma or Vohwinkel's syndrome. It shows soft keratoderma of the palms and soles (honeycomb-like), with other areas of involvement, including the extensor side of the knees, elbows, areas over the metacarpophalangeal articulations and Achilles tendon (i.e. keratotic papules occasionally disposed in linear plaques producing starfish images). Two of the patients (father and daughter) showed constricting bands around some digits of the hands and/or feet, both having undergone surgical amputation of a few digits. In all patients, manifestation began at pre-school age (at about two years of age) and became increasingly severe until adolescence. Individual differences were nonetheless made present, like the development of these constricting bands in the father at around age 20, while his daughter developed them at about age 10. Such findings correspond to those described in the literature.¹⁻²¹

Patient heredograms confirmed the dominant pattern of transmission such as described in the literature.¹

The large variability in phenotypic expression of the disease and associated clinical findings has been described in patients with Vohwinkel's syndrome.¹⁻²¹ At least two variants are currently accepted. The first is associated with generalized ichthyosis, with no deafness. Linear keratotic

res configuradas com forma de estrela-do-mar não são observáveis. Define-se como variante ictiótica ou de Camisa.³ Mutações nos genes que codificam a lorícina (cromossoma 1q21), uma proteína rica em glicina envolvida na formação do envelope córneo celular (estrutura rígida e insolúvel formada abaixo da membrana plasmática dos ceratinócitos durante a diferenciação terminal), foram descritas.²²⁻²⁵ A segunda, na qual se enquadram os três pacientes descritos neste artigo, está associada com perda auditiva neurossensorial. Acredita-se que seja conseqüente à mutação no gene GJB2, que codifica a proteína de fenda de junção, conexina 26 (CX26).²⁶ Mutações nesse gene também podem determinar surdez não sindrômica. Não está esclarecida a forma como duas diferentes doenças podem originar-se de diferentes mutações dentro do mesmo gene.²⁷ A síndrome de Vohwinkel é o resultado direto de defeito no processo de diferenciação terminal (ceratinização). Alguns trabalhos têm observado aumento nos níveis de betagluconidase (sangue, urina, pele), que costuma estar elevada em condições em que haja aumento da proliferação celular.²⁸ Estudos ultraestruturais efetuados por Palungwachira *et al.*, em 1992, revelaram que as células espinhosas e granuladas da epiderme das regiões afetadas continham mitocôndrias tumefeitas e muitos desmossomas, e que os corneócitos continham numerosos grânulos aderidos à membrana e vacúolos lipídeos, o que resultaria em ceratinização patológica.²⁹

Os achados histopatológicos não são específicos.^{2-7,8,21} Costuma-se observar hiperqueratose ortoceratótica, hipergranulose, acantose com papilomatose e, ocasionalmente, um discreto infiltrado crônico na derme superficial. Estes, correspondem aos observados nos pacientes aqui relatados.

O diagnóstico diferencial da síndrome de Vohwinkel inclui outros tipos de ceratodermia que podem estar associados com auto-amputação dos dígitos: síndrome de Olmsted, ceratodermia acral, paquioníquia congênita, ceratodermia palmoplantar de Sybert, mal de Meleda e ceratodermia palmoplantar de Gamborg-Nielsen.¹

Outras doenças não hereditárias que podem causar faixas constrictivas com ou sem hiperqueratose incluem: Hanseníase, sífilis terciária, framboesia, ainhum, esclerodermia, faixas amnióticas, envenenamento por ergotamina, tumores da medula espinhal, síndrome de Reynold e câncer da mama, siringomielia, entre outras.^{30,31}

O tratamento da síndrome de Vohwinkel visa ao alívio paliativo da ceratodermia e prevenção da auto-amputação dos dígitos. A

papules configured in starfish form are not observable. It was defined as an ichthyotic or Camisa variant.³ Mutations were described in the genes codifying lorincin (chromosome 1q21): a protein rich in glycine involved in the formation of the cellular cornea envelop (i.e. the rigid and insoluble structure formed below the plasmatic membrane of the keratinocytes during terminal differentiation).²²⁻²⁵ The second, which the three patients described in this article manifested, is associated with loss of sensorineural hearing. It is believed to be a consequence of the mutation in gene GJB2 that codifies the joint cleft protein, connexin-26 (CX26).²⁶ Gene mutations might also determine non-syndrome deafness. It is unclear how these two different diseases could originate in different mutations within the same gene.²⁷ Vohwinkel's syndrome is the direct result of a processing defect in terminal differentiation (keratinization). Some papers have observed an increase in betagluconidase levels (blood, urine, skin), which is usually high in conditions where cellular proliferation increases.²⁸ Ultrastructural studies carried out by Palungwachira et al. in 1992 revealed that thorny-headed and granulous cells of the epidermis in affected regions contained tumefied mitochondria and many desmosomes, and that corneocytes contained numerous granules adhered to the membrane and lipid vacuoles, which results in pathological keratinization.²⁹

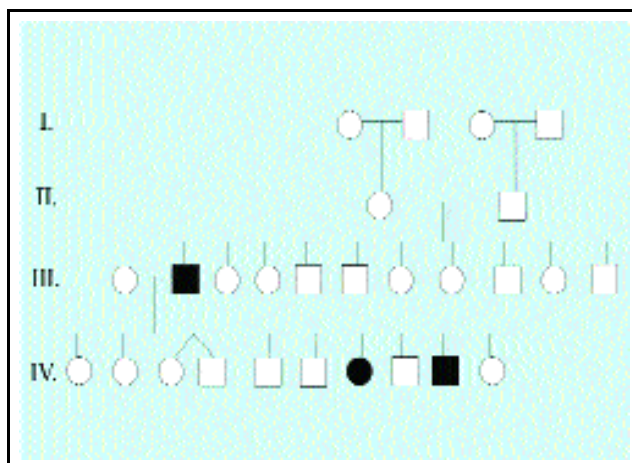
Histopathologic findings are not specific.^{2-7,8,21} It is customary to observe orthokeratotic hyperkeratosis, hypergranulose, acanthosis with papillomatosis and, occasionally, a discrete chronic infiltrate in the superficial dermis. These correspond to those observed in the patients discussed in this case report.

The differential diagnosis of Vohwinkel's syndrome includes other types of keratoderma that can be associated with auto-amputation of the digits: Olmsted syndrome, acral keratoderma, congenital pachyonychia, Sybert's palmoplantar keratoderma, mal de Meleda and Gamborg-Nielsen palmar and plantar keratoderma.¹

Other non-hereditary diseases that may cause constricting bands with or without hyperkeratosis include: leprosy, terciary syphilis, frambesia, ainhum, scleroderma, amniotic bands, ergotamine poisoning, spinal medulla tumors, Reynold's syndrome and breast cancer, syringomyelia among others.^{30,31}

The treatment of Vohwinkel's syndrome aims at palliative relief of the keratoderma and the prevention

Heredograma da família



Family Heredogram

liberação cirúrgica das faixas de constrição pode ser utilizada para prevenir a auto-amputação, o que é, sem dúvida, a complicação mais incapacitante dessa doença.³² Até a era dos retinóides, o tratamento dessa condição limitava-se ao uso de agentes ceratolíticos locais (uréia e ácido salicílico) e intervenção cirúrgica.^{5,19}

Fundamentados em relatos do uso benéfico de retinóides aromáticos no mal de Meleda e na ceratoderma ictiosiforme não bolhosa com constrições digitais anulares, Chang Sing Pang *et al.*, em 1981,⁹ trataram com êxito um paciente com ceratoderma hereditária mutilante com etretinato. E observaram que houve resolução das faixas constrictivas (pseudoainhum) ao longo desse tratamento. Seguiu-se uma série de citações do uso de etretinato e isotretinoína, com reversão da ceratoderma e pseudoainhum, embora ocorresse recaída uma vez suspensa a medicação.^{3,8,33} A primeira paciente aqui focalizada, tendo feito uso de etretinato e, posteriormente, de acitretina, obteve resultados semelhantes aos citados na literatura. Apesar da ação paliativa dos retinóides em relação à ceratoderma e do fato de a paciente estar em idade fértil, o que obrigou os autores a orientá-la cuidadosamente em relação a medidas contraceptivas, optou-se por seu uso para reduzir a incapacitação provocada pela doença. Além do mais, evitar-se-ia uma intervenção cirúrgica, com riscos associados, para a correção das faixas constrictivas. Os outros dois membros da família (pai e irmão) não foram seguidos por residirem a longa distância e ter dificuldades para retornar ao ambulatório.

Acredita-se que o efeito terapêutico dos retinóides resida na diminuição da coesão celular epitelial e inibição da ceratinização patológica.³⁵ Cole¹⁹ acredita que o fator primário determinante do pseudoainhum seja uma ceratinização excessiva e anormal.³⁶ Assim, parece que a cornificação patológica na síndrome de Vohwinkel pode levar a constrições digitais e que, como observado nos casos apresentados e por outros autores, esse processo pode ser revertido por retinóides aromáticos. Mesmo assim, tem-se demonstrado que as faixas constrictivas consistem de tecido conjuntivo fibroso, assemelhando-se a tecido cicatricial, o que levanta dúvidas quanto à maneira como os retinóides aromáticos podem reverter esse processo.³⁷

Em suma, apresenta-se relato de três casos em uma família, envolvendo duas gerações, afetados pela ceratoderma hereditária mutilante ou síndrome de Vohwinkel. Todos apresentavam perda auditiva neurosensorial. O uso de retinóides aromáticos, apesar de paliativo, permitiu melhorar a qualidade de vida de um desses pacientes. □

against auto-amputation of the digits. Surgical release of the constricting bands may be used to prevent auto-amputation, which is without a doubt the most incapacitating complication of this disease.³² Up to the retinoid era, the treatment of this condition was limited to the use of local keratolytic (urea and salicylic acid) and surgical intervention.^{5,19}

Founded in reports on the beneficial use of aromatic retinoids in mal de Meleda and non-bullous ichthyosiform keratoderma with ring-shaped digital constrictions, Chang Sing Pang et al. in 1981⁹ successfully treated a patient with mutilating hereditary keratoderma with etretinate. They observed that there was resolution of the constricting bands (pseudoainhum) in the course of treatment. A series of citations on the use of etretinate and isotretinate follows, with reversion of the keratoderma and pseudoainhum, though relapse did occur once medication was suspended.^{3,8,33} The first patient focused on in this paper made use of etretinate and, later, acitretine, and obtained results similar to those cited in the literature. In spite of the palliative action of the retinoids in relation to keratoderma and the fact that the patient was at fertile age, which obligated the authors to carefully instruct her to use contraceptive medication, use of the drug was chosen so as to reduce the incapacity provoked by this disease. Above all, surgery was avoided with all its associated risks as a way to correct the constricting bands. The other two family members (father and brother) were not given follow-up treatment due to the distance at which they lived from the outpatient's clinic and the difficulties in commuting there.

The therapeutic effect of retinoids are believed to lie in the reduction of the epithelial cell cohesion and inhibition of pathologic keratinization.³⁵ Cole¹⁹ believes that the primary determining factor of pseudoainhum would be excessive and abnormal keratinization.³⁶ Therefore, it seems that the pathological cornification in Vohwinkel's syndrome may lead to digital constrictions and that, as observed in the cases reported in this paper and by other authors, this process may be reverted by aromatic retinoids. Even so, it has been demonstrated that the constricting bands consist of fibrous conjunctive tissue, resembling cicatricial tissue, which raises doubts as to the way the aromatic retinoids may revert this process.³⁷

To conclude, three case reports in one family were presented, involving two generations affected by mutilating hereditary keratoderma or Vohwinkel's syndrome. All showed neurosensory deafness. The use of aromatic retinoids, in spite of the palliative care, led to improving the quality of life of one of these patients. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Lucker GPH, Van De Kerkhof PCM, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratoses: an updated review and classification. *Br J Dermatol* 1994; 131:1-14.
2. Vohwinkel KH. Keratoma hereditaria mutilans. *Arch Dermatol Syphilol* 1929; 158:354-64.
3. Camisa C, Rossana C. Variant of keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome). *Arch Dermatol* 1984; 120:1323-8.
4. Bhatia K, Chaudhary S, Pahwa U, Mehrotra G. Keratoderma hereditaria mutilans with congenital alopecia universalis (atríchia congenita). *J Dermatol* 1989; 16:231-6.
5. Gibbs RC, Frank SB. Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel): differentiating features of conditions with constriction of digits. *Arch Dermatol* 1966; 94:619-25.
6. Wirt F. Keratoma hereditarium mutilans. *Arch Dermatol Syphil* 1930; 159:311-2.
7. Greschebin S. Observation on ainhum: does it exist as an entity? *Urol Cutan Rev* 1936; 40:98-102.
8. Wereide K. Mutilating palmoplantar keratoderma successfully treated with etretinate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64:566-9.
9. Chang Sing Pang AFI, Oranje AP, Vuzevki VD, Stolz E. Successful treatment of keratoderma hereditaria mutilans with an aromatic retinoid. *Arch Dermatol* 1981; 117:225-8.
10. Mc gibbon DH, Watson R. Vohwinkel's syndrome and deafness. *J Laryngol Otol* 1977; 91:853-7.
11. Sensi A, Bettoli V, Zampino M, Gandini E, Calzolari E. Vohwinkel's syndrome (mutilating keratoderma) associated with craniofacial anomalies. *Am J Med Genetics* 1994; 50:201-3.
12. Peris K, Salvati E, Torlone G, Chimenth S. Keratoderma hereditarium mutilans (Vohwinkel's syndrome) associated with congenital deaf-mutism. *Br J Dermatol* 1995; 132:617-20.
13. Solis RR, Diven DG, Trizna Z. Vohwinkel's syndrome in three generations. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 376-8.
14. Bell M, Hoede N, Schopf RE. [Pseudoainhum in Vohwinkel's disease. Keratoma palmoplantare mutilans]. *Hautarzt* 1993; 44:738-41.
15. Krischnaram A, Reddy B, Cary B, Buranarachagan A. Vohwinkel's disease. *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 1984; 50:115-8.
16. Kikuchi I, Nagata T, Abe S. Keratosis palmoplantaris mutilans. *J. Dermatol* 1976; 3:85-8.
17. Chadhuri A, Haldar B. Keratoderma hereditaria mutilans with acanthosis nigricans (Vohwinkel's disease). *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 1980; 46:229-304.
18. Schamroth JM. Mutilating Keratoderma. *Int J Dermatol* 1986; 25: 249-51.
19. Cole RD, Mccauley MG, Way BH. Vohwinkel'S keratoma hereditarium mutilans. *Int J Dermatol* 1984; 23:131-4.
20. Sierra JO, Blesa G, Montero E. Syndrome de Vohwinkel (étude de quatre cas). *Ann Dermatol Syphil* 1975; 102:41-5.
21. Sekkat A, Benhayoune TS. A propos d'un cas de keratodermie ainhumóide et mutilante. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107:447-9.
22. Maestrini E, Monaco AP, Mcgrath JA, Ishida-Yamamoto A, Camisa C, Hovnanian A, Weeks DE, Lathrop M, Uitto J, Christiano AM. A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nat Genet* 1996; 13:70-7.
23. Korge BP, Ishida - Yamamoto A, Pünter C, Dopping-Hepenstal PJC, Iizuka H, Stepheson A, Eady RAJ, Munro CS. Loricrin mutation in Vohwinkel's keratoderma is unique to the variant with ichthyosis. *J Invest Dermatol* 1997; 109:604-10.
24. Armstrog DKB, Mckenna KE, Hughes AE. A novel insertional mutation in loricrin in Vohwinkel's keratoderma. *J Invest Dermatol* 1998; 111:702-4.
25. Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Kishi A, Ohara K, Iisuka H. Loricrin gene mutation in a japanese patient of Vohwinkel's syndrome. *J.Dermatol Sci* 1999; 19: 44-7.
26. Maestrini E, Korge B, Ocana-Sierra J, Calzolari E, Cambiaghi S, Scudder PM, Hovnanian A, Monaco AP, Munro CS. A missense mutation in connexin 26, D66H, causes mutilating Keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in the three unrelated families. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1237-43.
27. White TW. Functional analysis of human Cx 26 mutations associated with deafness. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 32:181-3.
28. Hughes TJ, Hughes ML, Caldwell BD. Molecular quantification of human beta-glucuronidase levels in patient with Vohwinkel's syndrome. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001; 91:114-20.
29. Palungwachira P, Iwahara K, Ogawa H. Keratoderma hereditaria mutilans. Etretinate treatment and electron microscopic studies. *Australas J Dermatol* 1992; 33:19-30.
30. Rook A, Wilkinson DA, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*. 3rd. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979: 1638-9
31. Wollina U, Graefe T, Oelzner P, Hein G, Schreiber G. Pseudoainhum of all fingers associated with Reynold's syndrome and breast cancer: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:381-4.
32. Pisoh T, Bhatia A, Oberlin C. Surgical conection of pseudo-ainhum in Vohwinkel's syndrome. *J Hand Surg* 1995; 20 B: 338-41.
33. Rivers J, Duke E, Justus D. Etretinate: mangement of keratoma hereditaria mutilans in four family members. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:43-9.
34. Goldfarb MT, Woo TY, Rasmussen JE. Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syndrome) : a trial of isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 1985; 2: 216-8.
35. Dicken CH, Connolly SM. Systemic retinoids in dematology. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:51-7.
36. Cole GJ. Ainhum: an account of 54 patients with special reference to etiology and treatment. *J Bone Joint Surg* 1965; 47:43-51.
37. Burgdorf WHC. Ainhum and pseudoainhum. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, eds. *Dermatology in General Medicine*, 2nd .ed. New York: McGraw-Hill, 2000; 1208-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

José Wilson Accioly-Filho
Rua João Carvalho, 514
Fortaleza CE 60140-410
Tel: (85) 224-4098