

Hiperqueratose palmo-plantar epidermolítica (Vörner) Relato de caso e revisão da literatura* *Epidermolytic palmoplantar keratoderma (Vörner type)* *Case report and revision of literature**

Alexandre Bortoli Machado¹
Jorge José de Souza Filho⁴

Rafael Lenzi Tarnowsky²
Marcelo Rigatti⁵

Roberto Moreira Amorim³

Resumo: As queratodermias palmo-plantares familiares são doenças pouco comuns. As manifestações clínicas são variadas e exuberantes, atraindo a atenção dos dermatologistas. Apesar de sua maioria ser limitada à pele, algumas apresentam repercussões clínicas sistêmicas, sobretudo em derivados ectodérmicos.

Devido à variabilidade clínica, bem como a mecanismos etiopatogênicos mal compreendidos, diversas classificações têm sido propostas. Nenhuma apresenta total aceitação universal, sendo comum a discordância entre os diversos autores no que diz respeito não só às classificações, mas também com relação à existência de alguns tipos de queratoderma reconhecidos ora como variantes, ora como nova entidade. Recentemente, a melhor compreensão da estrutura e dinâmica da epiderme, em especial o citoesqueleto celular, o sistema de adesão intercelular e a ultra-estrutura da membrana basal, tem permitido elucidar de forma concreta a origem de tais processos. O citoesqueleto, sobretudo as citoqueratinas, tem sido alvo freqüente de estudos e identificado como responsável por muitas das queratodermias palmo-plantares. O presente caso refere-se a paciente com queratoderma palmo-plantar difusa, não transgressiva, iniciada na infância, com diversos casos familiares. A avaliação clínico-histopatológica permitiu o diagnóstico de hiperqueratose epidermolítica de Vörner. Tal caso justifica-se pela raridade e exuberância do quadro, com associação de câncer urotelial no mesmo paciente, e destaca a importância do estudo histopatológico no diagnóstico correto das queratodermias.

Palavras-chave: Ceratoderma palmar e plantar; queratina.

Summary: The family of palmoplantar keratodermas are relatively uncommon diseases. The clinical manifestations are varied and exuberant, attracting the dermatologists' attention. Although the majority are limited to the skin, some present systemic clinical repercussions, above all in the ectodermal derivatives.

Due to the clinical variability, as well as to the poorly understood etiopathogenic mechanisms, several classifications have been proposed. However, none has attained total universal acceptance, such that disagreement is common between the various authors with regard not only to the classifications, but also regarding the existence of some types of keratoderma that are sometimes considered as variants, while other times as new entities.

Recently, better understanding of the structure and dynamics of the epidermis, especially the cellular cytoskeleton, intercellular adhesion system and ultra-structure of the basal membrane, has enabled a concrete clarification of the origin of such processes. The cytoskeleton and above all the cytokeratins, have been the frequent subject of studies and identified as responsible for many of the palmoplantar keratodermas.

The present case refers to a patient with a non-transgressing diffuse palmoplantar keratoderma, with onset in childhood and several familial cases. The clinical-histopathological evaluation enabled the diagnosis of Vörner type epidermolytic hyperkeratosis. Such a case report is justified by the rarity and exuberance of the picture, with association of urothelial cancer in the same patient, and it underscores the importance of the histopathological evaluation for the correct diagnosis of keratodermas.

Key-words: keratoderma, palmoplantar; keratin.

Recebido em 20.10.2000. / Received in October, 20th of 2000.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.03.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in March, 10th of 2002.

* Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. / Work done at "Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina".

¹ Médico dermatologista Sócio Efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia / M.D. Dermatologist, Associate of the Brazilian Society of Dermatology

² Especializando do 1º ano em Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina / First-year student of Dermatology specialization, University Hospital, Federal University of Santa Catarina

³ Coordenador do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina / Coordinator of the Dermatology Service, University Hospital, Federal University of Santa Catarina

⁴ Professor Titular do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina / Titular Professor of the Dept. of Clinical Medicine, University Hospital, Federal University of Santa Catarina

⁵ Médico Visitante do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina / Visiting M.D. of the Dermatology Service, University Hospital, Federal University of Santa Catarina

INTRODUÇÃO

As queratodermias palmo-plantares constituem um grupo complexo de doenças, apresentando-se com espessamento epidérmico das respectivas regiões, associado ou não a outras manifestações sistêmicas, que podem constituir a principal alteração do quadro clínico, devido à possível morbimortalidade associada. Apresentam diversas classificações, dadas a diversidade genética, morfotopográfica, as manifestações sistêmicas associadas e, mais recentemente, as alterações moleculares relacionadas. Podem ainda ser adquiridas, como manifestações de diversas doenças (Tabela 1)¹ ou associadas a outras genodermatoses (Tabela 2).¹

Tabela 1: Queratodermias palmo-plantares adquiridas¹

<ul style="list-style-type: none"> ● Associada à Aids ● Queratoderma por arsênico <ul style="list-style-type: none"> ● Calosidades ● Queratoderma climatericum <ul style="list-style-type: none"> ● Eczema ● HPV ● Queratoderma blenorrhagicum <ul style="list-style-type: none"> ● Líquen plano ● Escabiose crustosa ● Queratoderma paraneoplásica <ul style="list-style-type: none"> ● Psoríase ● Síndrome de Reiter ● Sífilis secundária ● Tinha pedis ● Síndrome de Sèzary ● Tuberculose verrucosa

Tabela 2: Genodermatoses associadas à queratoderma palmo-plantar¹

<ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome do nevo basocelular ● Eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa <ul style="list-style-type: none"> ● Doença de Darier-White ● Epidermodisplasia verruciforme de Lutz-Lewandowsky ● Epidermólise bolhosa simples de Dowling-Meara <ul style="list-style-type: none"> ● Ictiose vulgar ● Ictiose lamelar ● Pitiríase rubra pilar

RELATO DO CASO

Paciente de 49 anos, do sexo masculino, motorista, natural e proveniente de Tijucas, SC. Relatava história de lesões nas mãos e pés, com início no segundo mês de vida, evolução e estabilização do quadro na infância. Negava sintomas locais, como hiperidrose e aparecimento de vesículas ou erosões. Internou para tratamento de carcinoma vesical, apresentando quadro clínico de polaciúria e dor lombar. Realizou-se cistectomia radical e ureteroileostomia. Laudo

INTRODUCTION

Palmoplantar keratoderma constitutes a complex group of diseases, presenting epidermal thickening of the respective areas and may or may not be associated to other systemic manifestations, that can comprise the main alteration in the clinical picture, due to possible associated morbidity and mortality. They present several classifications, given the diversity in the genetic, morphotopographic and associated systemic manifestations and, more recently, the related molecular alterations. They can also be acquired, such as manifestations of several diseases (Table 1)¹ or associated to other genodermatoses (Table 2).¹

Table 1: Acquired palmoplantar keratoderma¹

<ul style="list-style-type: none"> ● Associated to Aids ● Keratoderma due to arsenic <ul style="list-style-type: none"> ● Callosities ● Keratoderma climatericum <ul style="list-style-type: none"> ● Eczema ● HPV ● Keratoderma blenorrhagicum <ul style="list-style-type: none"> ● Lichen planus ● Scabies crustosa ● Paraneoplastic keratoderma <ul style="list-style-type: none"> ● Psoriasis ● Reiter's syndrome ● Secondary syphilis ● Tinea pedis ● Sezary syndrome ● Tuberculosis verrucosa cutis

Table 2: Genodermatoses associated to keratoderma palmaris et plantaris¹

<ul style="list-style-type: none"> ● Basal cell nevus syndrome ● Bullous congenital ichthyosiform erythroderma <ul style="list-style-type: none"> ● Darier's disease ● Lutz-Lewandowsky epidermodysplasia verruciformis ● Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex <ul style="list-style-type: none"> ● Ichthyosis vulgaris ● Ichthyosis lamellar ● Pityriasis rubra pilaris

CASE REPORT

Patient aged 49 years, male, motorist, natural and resident in Tijucas, Santa Catarina State. He reported a history of lesions in the hands and feet, with onset in the second month of life that coursed with stabilization of the picture in childhood. He denied local symptoms, such as hyperhidrosis and appearance of vesicles or erosions. He was interned for treatment of vesicular carcinoma, presenting a clinical pic-



Figura 1: Queratodermia palmar difusa, amarelada, delimitada por halo eritematoso.

Figure 1: Diffuse palmar keratoderma, yellowish and delimited by an erythematous halo.



Figura 2: Detalhe da fotografia anterior demonstrando superfície palmar áspera e rica em fissuras.

Figure 2: Detail of the above photograph, demonstrating a rough palmar surface with many fissures.

histopatológico de carcinoma urotelial agressivo. Fumante de aproximadamente 30 cigarros por dia, há aproximadamente 17 anos. Não apresentava demais co-morbidades.

Ao exame dermatológico (Figuras 1 a 3), o paciente mostrava hiperqueratose difusa, com superfície amarelada, irregular, com presença de diversas fissuras. Tais alterações limitavam-se às palmas e plantas, não havendo comprometimento de outras topografias. Notava-se halo eritematoso delimitando periféricamente as lesões. As mucosas e os anexos cutâneos estavam inalterados.

O paciente referiu casos semelhantes na família, como pode ser observado no heredograma anexo. Percebe-se o acometimento de outras gerações, com herança autossômica dominante. A presença de consangüinidade aparentemente é ocasional.

Alguns dos parentes foram examinados (conforme heredograma ⇒ II 6, II 9-12, III 2, III 13-16), verificando-se quadro clínico, história de início e evolução semelhantes.

O exame histopatológico da biópsia (figuras 4 e 5) realizada na superfície plantar demonstrou intensa ortoceratose compacta, hipergranulose e acantose, acompanhadas de degeneração vacuolar da parte superior do estrato espi-

ture of frequency urinary stream and lumbar pain. He underwent radical cystectomy and ureteroileostomy. Histopathology demonstrated aggressive urothelial carcinoma. Smoker of some 30 cigarettes a day, since approximately 17 years of age. He did not present other comorbidity.

Dermatological exam (Figures 1 to 3) showed diffuse keratoderma, with a yellowish, irregular surface and several fissures. Such alterations were limited to the palms and soles, without compromising other topographies. An erythematous halo was noticed delimiting the periphery of the lesions. The mucous membranes and cutaneous enclosures were unaffected.

The patient referred similar cases in the family, as can be observed in the hereditary chart below. Involvement of other generations was observed, with autosomal dominant inheritance. The presence of consanguinity is apparently coincidental.

Some of the relatives were examined (according to the hereditary chart ⇒ II 6, II 9-12, III 2, III 13-16), and a similar clinical picture, onset and course were verified.

Histopathological exam of the biopsy (Figures 4 and 5) collected from the plantar surface demonstrated intense

Heredograma / Heredograms

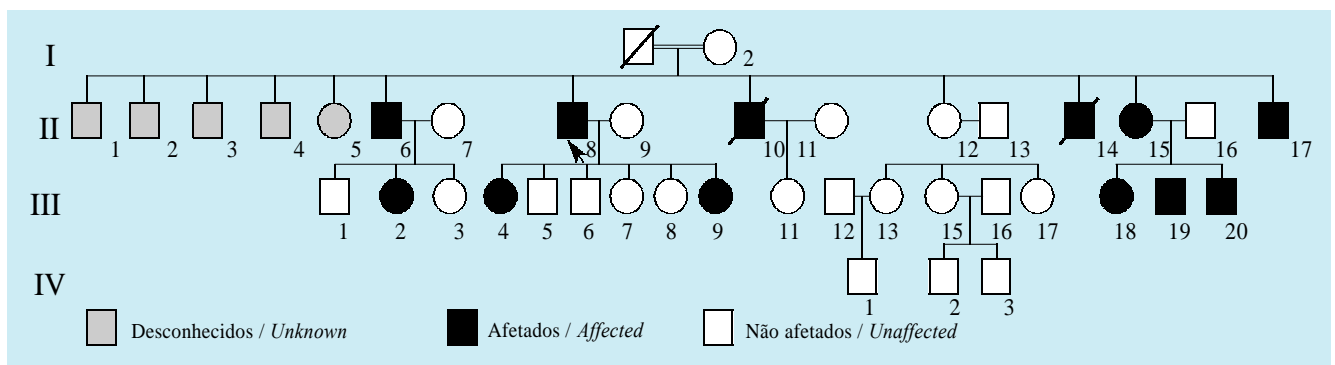




Figura 3: Queratodermia difusa, com marcado espessamento plantar e fissuras
Figure 3: Diffuse keratoderma, with marked plantar thickening and fissures

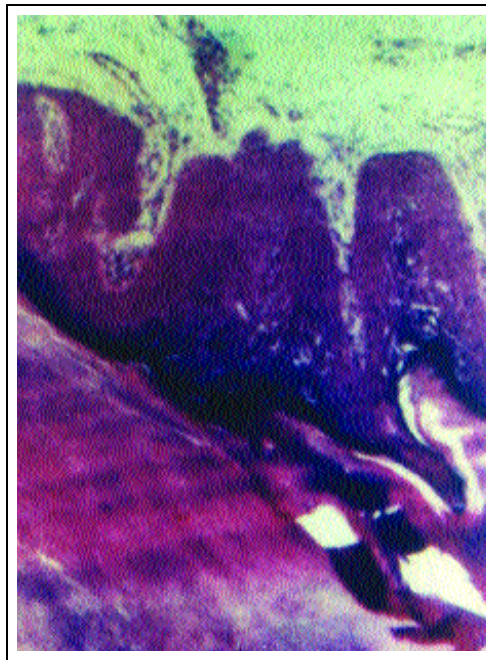


Figura 4: Intensa orto-hiperceratose, hipergranulose e acantose (HE - 40x)
Figure 4: Intense orthokeratoderma, hypergranulosis and acanthosis (HE - 40x)

nhoso e da camada granulosa. Os exames laboratoriais estavam inalterados.

O paciente optou por continuar apenas em observação dermatológica, não desejando nenhum tratamento local ou sistêmico.

DISCUSSÃO

As classificações das queratodermias palmo-plantares baseiam-se principalmente nas características morfológicas, topográficas e alterações sistêmicas associadas. Existem diversas classificações (Tabelas 3 e 4), o que se justifica pelas diversas características clínicas, bem como pelo fato de ainda serem doenças cujo mecanismo ainda é pouco compreendido, havendo discordância entre os autores. Com relação à morfologia, podem apresentar-se como difusa, focal e punctata. Quanto à topografia, podem estar restritas às superfícies palmo-plantares ou acometer regiões extensoras, como dorso das mãos e pés, bem como joelho e cotovelo (transgressivas). Podem ainda apresentar curso estável ou agravar-se com a idade (progressivas). A presença de outras alterações caracteriza as também denominadas displasias ectodérmicas palmo-plantares, com manifestações diversas, geral-

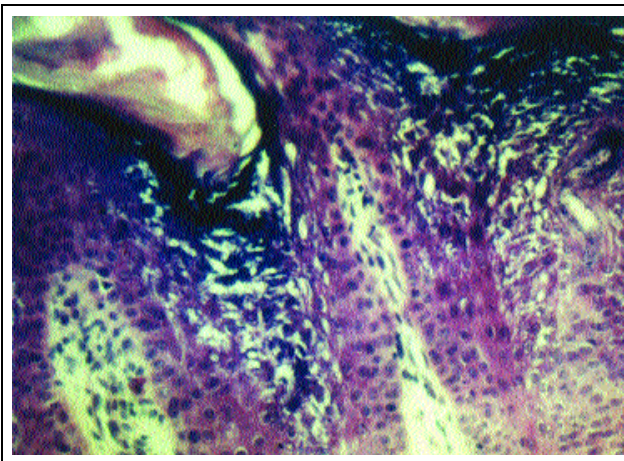


Figura 5: Degeneração vacuolar dos estratos granuloso e espinhoso

compact orthokeratosis, hypergranulosis and acanthosis, together with vacuolar degeneration of the superior part of the corneum stratum and granular layer. The laboratory exams were normal.

The patient opted to just continue under dermatological observation, without any local or systemic treatment.

DISCUSSION

Classifications of the palmoplantar keratodermas are mainly based on the morphologic and topographical characteristics and associated systemic alterations. There are several classifications (Tables 3 and 4), which is justified by the diverse clinical characteristics, as well as the fact that there are still diseases whose mechanism remains little understood and with controversy between authors. Regarding the morphology, they can present as diffuse, focal and punctate. In terms of topography, they can be restricted to the palmoplantar surfaces or involve extensor areas, such as the back of hands and feet, as well as knees and elbows (transgressing). They can also present a stable course or worsen with age (progressive). The presence of other alterations characterizes the also denominated ectodermic palmoplantar

Figura 5: Vacuolar degeneration of the granular and spiny layers

Tabela 3: Queratodermias palmo-plantares¹ / Table 3: Palmoplantar keratodermas¹

<p>Sem manifestações sistêmicas / without systemic manifestations</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Difusas / Diffuse <ul style="list-style-type: none"> - Queratodermia palmo-plantar difusa epidermolítica (Vörner) / Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Vörner) - Queratodermia palmo-plantar difusa não-epidermolítica (Unna-Thost) / Diffuse neoepidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna-Thost) - Eritroqueratodermia variabilis (Mendes da Costa) / Erythrokeratoderma variabilis (Mendes da Costa) - Keratosis extremitatum hereditária progrediens (Greither/Sybert) / Hereditary keratosis extremitatum progrediens (Greither/Sybert) ● Focais / Focal <ul style="list-style-type: none"> - Queratodermia palmo-plantar estriada (Brunauer-Fuhs-Siemens) / Striated palmoplantar keratoderma (Brunauer-Fuhs-Siemens) ● Punctatas / Punctate <ul style="list-style-type: none"> - Queratodermia palmo-plantar punctata (Buschke-Fischer-Brauer) / Punctate palmoplantar keratoderma (Buschke-Fischer-Brauer) - Poroqueratose punctata palmaris et plantaris (Spiny Keratoderma) / Punctate parakeratosis palmaris et plantaris (Spiny Keratoderma) - Acroqueratoelastoidose de Costa / - Acrokeratoelastoidosis (Costa) <p>Com manifestações sistêmicas (Displasias ectodérmicas palmoplantares) / with systemic manifestations (ectodermal palmoplantar dysplasias)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Classificadas de I a XX de acordo com padrão de herança e características clínicas: alterações ungueais, capilares, dentárias e da mucosa bucal, presença de cistos epidérmicos, manifestações neurológicas, alterações pigmentárias, cardiovasculares, oftalmológicas, auditivas e ortopédicas, predisposição a infecções, bem como presença de pseudoainhum e de neoplasias. Classified from I to XX, according to the type of inheritance and clinical manifestations: unguinal, capillary, dental and buccal mucosa, epidermal cysts., neurological, pigmentary, cardiovascular, ophthalmologic, auditory and orthopedic, predisposition to infections, as well as the presence of pseudo-ainhum and neoplasia.

mente associadas às estruturas derivadas do ectoderme (Tabela 3)¹.

O presente caso diz respeito a queratodermia palmo-plantar epidermolítica, descrita inicialmente por Vorner, em 1901.³

As manifestações iniciam-se nas primeiras semanas de vida. A maioria dos casos tem padrão de herança autossômica dominante;⁴ entretanto, casos novos familiares⁴ (mutações) são relatados (Tabela 5).

O quadro clínico⁵⁻⁶ caracteriza-se por marcada hiperqueratose palmo-plantar, de coloração amarelada, com bordas bem delimitadas e muitas vezes com halo eritematoso contornando a lesão. A superfície afetada apresenta aspecto da "pele de cobra" (snakeskin), podendo haver formação de bolhas. A ocorrência de hiperidrose é marcada em alguns casos, eventualmente associando-se a infecções fúngicas, característica importante a ser avaliada durante a terapêutica. Raramente há extensão das lesões para superfície lateral dos dedos, bem como alterações semelhantes a coxins falangeanos (Knuckle pad-like lesions).^{1,7,8} Acometimento mínimo dos cotovelos e joelhos pode ocorrer.^{1,7} Anexos cutâneos, bem como superfícies mucosas, apresentam-se inalterados. O curso da doença é estável, não havendo progressão durante a vida do paciente. A existência de outras doenças (Tabela 5) no paciente com queratodermia de Vörner, sobretudo neoplasias,^{9,10} provavelmente decorre de múltiplos fenômenos ou segregações de oncogenes.^{2,11,12} No presente caso o

dysplasias, with diverse manifestations, usually associated to the structures derived from the ectoderm (Table III).¹

The present case concerns epidermolytic palmoplantar keratoderma, described initially by Vörner, in 1901.³

The manifestations begin in the first weeks of life. Most of the cases present autosomal dominant inheritance;⁴ however, new familial cases⁴ (mutations) have been reported (Table 5).

The clinical picture⁵⁻⁶ is characterized by presenting marked palmoplantar keratoderma, with a yellowish coloration, well-delimited borders and often an erythematous halo outlining the lesion. The affected surface presents an aspect of snakeskin and there can be formation of blisters. The occurrence of hyperhidrosis is marked in some cases, sometimes associated to fungal infections, which is an important characteristic to be evaluated during therapeutics. The lesions rarely extend to the lateral surface of the fingers, as well as knuckle pad-like lesions.^{1,7,8} Minimal involvement of the elbows and knees can occur.^{1,7} Cutaneous annexes, as well as mucous surfaces, are unaffected. The course of the disease is stable, without progression throughout the patient's life. The existence of other diseases (Table 5) in the patient with keratoderma of Vörner type, above all neoplasias,^{9,10} probably arises due to multiple phenomena or segregation of oncogenes.^{2,11,12} In the present case the patient had a prior diagnosis of urothelial carcinoma, while the cutaneous picture was considered a

Tabela 4: Queratodermias palmo-plantares² / Table IV –Palmoplantar keratoderma²

QPP Difusa / Diffuse PPK	
Sem outras doenças ectodérmicas associadas <i>Without other associated ectodermic diseases</i>	Vorner (QPPE) / <i>Vörner (EPPK)</i> Unna-Thost (QPPNE) / <i>Unna-Thost (NEPPK)</i> Greither / <i>Greither</i> Gamborg Nilsen / <i>Gamborg Nilsen</i>
Com outras doenças ectodérmicas associadas <i>With other associated ectodermic diseases</i>	Eritroqueratodermia variabilis / <i>Erythrokeratoderma variabilis</i> Mal de Meleda / <i>Meleda's disease</i> Vohwinkel / <i>Vohwinkel</i> Olmsted / <i>Olmsted</i> Huriez / <i>Huriez</i> Papillon-Lefèvre / <i>Papillon-Lefèvre</i> Clouston / <i>Clouston</i> QPPNE e surdez / <i>QPPNE and deafness</i> QPPE e carcinoma / <i>EPPK and carcinoma</i>
QPP Focal / Focal PPK	
Sem outras doenças ectodérmicas associadas <i>Without other associated ectodermic diseases</i>	QPPNE focal / <i>Focal NEPPK</i> QPPE focal / <i>Focal EPPK</i> QPPE estriada / <i>Striated EPPK</i>
Com outras doenças ectodérmicas associadas <i>Without other associated ectodermic diseases</i>	QPP e hiperqueratose bucal / <i>PPK and buccal keratoderma</i> Paquioniquia congênita / <i>Pachyonychia congenita</i> QPP e câncer esofágico / <i>PPK and esophageal cancer</i> Tirosinemia óculo-cutânea / <i>Oculocutaneous tyrosinemia</i>
QPP Punctata / Punctate PPK	
Sem outras doenças ectodérmicas associadas <i>Without other associated ectodermic diseases</i>	Buschke-Fischer-Brauer / <i>Buschke-Fischer-Brauer</i> Acroqueratoelastoidose / <i>Acrokeratoelastoidosis</i> Hiperqueratose focal acral / <i>Focal acral hyperkeratosis</i>
Com outras doenças ectodérmicas associadas <i>With other associated ectodermic diseases</i>	Raras síndromes familiares isoladas / <i>Rare isolated familial syndromes</i> QPP punctata e câncer / <i>Punctate PPK and cancer</i>

QPPE = Queratodermia Palmo-Plantar Epidermolítica; QPPNE = Queratodermia Palmo-Plantar Não-Epidermolítico; QPP = Queratodermia Palmo-Plantar / PPK = *Palmoplantar Keratoderma*; EPPK = *Epidermolytic Palmoplantar Keratoderma*; NEPPK = *Non-epidermolytic Palmoplantar Keratoderma*

paciente possuía o diagnóstico prévio de carcinoma urotelial, sendo o quadro cutâneo achado ocasional. Contudo esse aspecto clínico não diminui a relevância da hiperqueratose nesses pacientes, pois serão eles que provavelmente se beneficiarão com os futuros testes de investigação genética.

As alterações histopatológicas¹¹ são restritas à epiderme. Há orto-hiperceratose, hipergranulose, acantose e alterações vacuolares das camadas granulosas e parte superior do estrato espinhoso. Tais alterações vacuolares caracterizam-se pela presença de espaços claros perinucleares, acompanhada de material reticular citoplasmático, levemente corado, bem como grânulos querato-hialinos abundantes e irregulares. A derme mantém-se inalterada.

O exame histopatológico é indispensável para o diagnóstico, pois é o único que permite diferenciar a queratodermia de Vorner da queratodermia de Unna-Thost, que apresentam alterações clínicas e padrão de herança seme-

chance finding. However this clinical aspect does not reduce the relevance of keratoderma in such patients, because it is these that will probably benefit from the futures tests of genetic investigation.

The histopathological alterations¹¹ are restricted to the epidermis. There is orthokeratoderma, hypergranulosis, acanthosis and vacuolar alterations of the granular layers and superior part of the corneum stratum. Such vacuolar alterations are characterized by the presence of clear perinuclear spaces, accompanied by slightly pink-colored, reticular cytoplasmatic material, as well as abundant and irregular keratohyalin granules. The dermis remains unaffected.

Histopathological exam is indispensable for the diagnosis, since it is the only means of differentiating keratoderma of Vörner type from Unna-Thost type keratoderma, which present similar clinical alterations and form of inheritance, as well as in benign cases, or that is, those with

Tabela 5: Casos reportados na literatura até 1991⁴ / Table 5: Cases reported in the literature, up until 1991⁴

Autores / Autores	Anos /Year	Casos familiares <i>Familial casesr</i>	Casos esporádicos <i>Sporadic cases</i>	Doenças associadas <i>Associated diseases</i>
Vörner	1901	1		
Hähn	1911	1		
Brunsting et al.	1962		1	
Yoshida	1967	1		
Nagashima	1969		1	
Klaus et al.	1970	3		
Nagashima et al.	1970	1	2	
Hussels and Davis	1971	2		
Gómez-Orbaneja et al.	1972	3		
Yoshida	1972	1		
Goette	1974	1		
Hirai et al.	1975	1		
Sommer et al.	1976	1		Úlcera de perna / <i>Leg ulcer</i>
Moulin and Bouchet	1977	2	1	Esclerodermia sistêmica / <i>Systemic scleroderma</i>
Takahashi et al.	1977		1	
Fritsch et al.	1978	1		
Yasaki et al.	1978	1		
Förg	1980	1		
Miyanchi et al.	1980		2	
Rabbiosi et al.	1980	1		Doença de Charcot-Marie-Tooth <i>Charcot-Marie-Tooth disease</i>
		1		
Blasik et al.	1981	1		
Haneke	1982		1	
Mizuno et al.	1982	1	1	
Yoshiike	1982	1		
Aso et al.	1983	1		
Le Blainvaux	1983	1		
Fonseca et al.	1984			
Thomas et al.	1984		1	Granuloma anular / <i>Granuloma annulare</i>
Camisa et al.	1985	1		
Chervrant-Breton et al.	1985	1		Carcinomas (ovário, cólon e mama) / <i>Carcinomas (ovary, colon and mamma)</i>
	1985	1		
Laurent et al.				
Puissant et al.	1986		1	
Verdeguer et al.	1986		1	
Blanchet-Bardon et al.	1987	1		Carcinoma (mama e ovário) / <i>Carcinoma (mamma and ovary)</i>
Kanitakis et al.	1987	1		
Zultak et al.	1987	1		
Larrege et al.	1987	1		
Fanti et al.	1987	1		
Hamm et al.	1988	11		
Moriwaki et al.	1988	1		
Zarco et al.	1988		1	Surdez familiar / <i>Familial deafness</i>
Berth-Jones et al.	1989	1		
Requena et al.	1991	1		
Total		50	14	

lhantes, bem como nos casos frustrados, isto é, com transgressão mínima, relacionados à queratodermia de Greither (Sybert).¹² Devido à existência de diversos casos diagnosticados só com base no padrão clínico, estando ausente a avaliação histopatológica, é que alguns autores questionam a real frequência da queratodermia de Vörner.¹³ Diversos

*minimum transgression, related to keratoderma of Greither type (Sybert).*¹² Due to the existence of several cases diagnosed only on the basis of the clinical pattern and without a histopathological evaluation, some authors question the real frequency of keratoderma of Vörner type.¹³ Several studies have demonstrated its rarity; with rare cases descri-

Tabela 6: Doenças com padrão histopatológico de hiperqueratose epidermolítica⁴
Table 6: Diseases with a histopathological pattern of epidermolytic keratoderma⁴

Hiperqueratose epidermolítica como principal alteração histopatológica

Epidermolytic keratoderma as the principal histopathological alteration

- Queratodermia palmoplantar epidermolítica / *Palmoplantar epidermolytic keratoderma*
- Eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa / *Bullous congenital ichthyosiform erythroderma*
- Queratodermia palmoplantar associada à tirosinemia / *Palmoplantar keratoderma associated to tyrosinemia*
- Queratodermia palmoplantar numular / *Nummular palmoplantar keratoderma*
- Alguns tipos de nevos epidérmicos / *Some types of epidermal nevus*
- Acantoma epidermolítico isolado / *Isolated epidermolytic acanthoma*
- Acantoma epidermolítico disseminado / *Disseminated epidermolytic acanthoma*
- Ceratose solar epidermolítica / *Epidermolytic solar keratosis*
- Leucoplasia epidermolítica / *Epidermolytic leukoplasia*
- Papulose neviforme epidermolítica acrossiringea / *Acrosyringial epidermolytic nevoid papulosis*
- Disqueratose acantolítica focal e hiperqueratose epidermolítica combinadas / *Combined focal acanthoid dyskeratosis and epidermolytic keratoderma*

Hiperqueratose epidermolítica como alteração histopatológica ocasional

Epidermolytic Keratoderma as an occasional histopathological alteration

- Ceratose seborréica / *Seborrheic keratosis*
- Corno cutâneo / *Cutaneous corneum*
- Carcinoma espinocelular / *Spine cell carcinoma*
- Ceratose verrucosa benigna / *Benign verrucose keratosis*
- Amiloidose liquenóide / *Lichenoid amyloidosis*
- Granuloma anular / *Granuloma annulare*
- Cisto triquilemal / *Trichilemmal cyst*
- Cisto epidermóide / *Epidermoid cyst*
- Nevo intradérmico / *Intradermal nevus*
- Cicatriz hipertrófica / *Hypertrophic scar*
- Eczema numular / *Eczema nummular*
- Hidradenoma de células claras / *Hydradenoma of clear cells*
- Ceratose solar / *Solar keratosis*
- Hiperplasia sebácea / *Sebaceous hyperplasia*
- Melanoma maligno / *Malignant melanoma*
- Nevo comedônico / *Comedo nevus*
- Dermatofibroma / *Dermatofibroma*

estudos demonstram sua raridade; com raros casos descritos, entretanto, por motivos acima abordados, tal doença apresenta-se provavelmente pouco notificada,¹³ sendo mesmo considerada por alguns autores a forma mais comum de queratodermia palmo-plantar.¹³ O significado real da epidermólise, entretanto, ainda é incerto, não ocorrendo exclusivamente nessa variante, mas também em outras queratodermias, bem como demais doenças congêntas e adquiridas (Tabela 6).⁴

À microscopia eletrônica^{5,14} há rarefação dos tonofilamentos nas áreas com degeneração vacuolar e seu agrupamento ao redor do núcleo. Os desmosomas demonstram-se inalterados. Os grânulos de queratina apresentam-se aumentados e presentes desde o estrato espinhoso.

A análise genética dos casos de queratodermia palmo-plantar epidermolítica apresenta alterações no gene da citoqueratina K9, localizado no cromossomo 17.^{15,16} Tal alteração geralmente ocorre na região central, não variável,

bed, however, for the above-mentioned reasons, such disease is probably little notified,¹³ and even considered by some authors to be the most common form of palmoplantar keratoderma.¹³ The real significance of the epidermolytic, however, is still uncertain and does not occur exclusively in this variant, but also in other keratodermas, as well as other congenital and acquired diseases (Table 6).⁴

Electron microscopy reveals^{5,14} a rarefaction of the tonofilaments in the areas with vacuolar degeneration and the grouping of these around the nucleus. The desmosomes are unaffected. The keratin granules are enlarged and present as of the spinous layer.

Genetic analysis of the cases of epidermolytic palmoplantar keratoderma presents alterations in the gene of cytokeratin K9, located in chromosome 17.^{15,16} Such an alteration generally occurs in the non variable central area of the cytokeratin and above all in segment 1A. Surprisingly alterations in areas other than the cytokeratin have been

da citoqueratina, sobretudo segmento 1A. Curiosamente alterações em regiões diferentes da citoqueratina têm sido relatadas, ainda que sem diferenças fenotípicas.¹⁷

A citoqueratina K9, cujo peso molecular é de 54Kda, e o ponto isoelétrico (pHi), de 5,4, é encontrada exclusivamente nas superfícies palmo-plantares.¹⁸ Tal característica é a principal responsável por permitir a individualização da queratodermia de Vörner como entidade única, diferenciando-a não só das demais queratodermias, mas também de outras doenças com padrão histopatológico semelhante. A identificação das citoqueratinas e suas respectivas funções tem permitido a melhor caracterização de diversas doenças, pelas quais são responsáveis ou estão associadas. Torna também pouco provável a hipótese de mosaicos clínicos da epidermólise como causa de diversas doenças com padrão epidermolítico, afastando, por exemplo, a hipótese da queratodermia de Vörner como forma localizada de eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa.³ A citoqueratina K9 faz parte dos filamentos intermediários de proteínas (FIP), moléculas cuja principal função é conferir à célula estrutura, força mecânica e adesão celular.^{19,20} Apresentam-se intimamente relacionados com os desmossomos e o núcleo celular. Tal denominação deve-se ao tamanho intermediário (10nm) entre os microfilamentos de actina (6nm) e os microtúbulos (25nm). Os FIPs pertencem a uma grande família de proteínas estruturais, divididas em seis grupos,¹ com base em sua seqüência de aminoácidos e especificidade tissular. Os tipos I e II são constituídos pelas citoqueratinas, predominantes em epitélios estratificados escamosos, principalmente a epiderme. Conforme o peso molecular e ponto isoelétrico (pHi), as citoqueratinas são dispostas em dois grupos:

Tipo I - ácidas - pKi 4,5/5,5 \Rightarrow menores em tamanho, (40-56,5KDa), compreendendo queratinas 9 a 20 (K9 - K20). Os genes dessas queratinas localizam-se no cromossomo 17q 12 - q21.

Tipo II - básicas ou neutras - pKi 5,5/7,5 \Rightarrow maiores em tamanho (52 - 67KDa), compreendendo queratinas 1 a 8 (K1-K8). Os genes estão localizados no cromossomo 12q11-q13.

Todas as citoqueratinas, bem como os FIPs, apresentam estrutura homóloga central (1A, 1B, 2A, 2B) constituída em α -hélice por aproximadamente 310 aminoácidos, separadas por segmentos curtos não helicoidais (L1, L1-L2, L2) responsáveis pela conformação espacial (molecular). Apresentam também estruturas externas (head and tail) variáveis, supostamente responsáveis pela interação entre os FIPs e as demais proteínas estruturais celulares, além de polimerização celular.

As citoqueratinas polimerizam-se por meio de disposições não paralelas das moléculas e progressiva interação entre as mesmas, formando sucessivamente protofilamentos (2-3nm), protofibrilas (4,5nm) e fibrilas (10nm).

As citoqueratinas constituem o marco de diferenciação epidérmica, pilosa e ungueal. Estão presentes em proporção variáveis de acordo com a diferenciação e função celular (queratinócitos basais 10% - corneócitos 85%). O contro-

reportado, although without phenotypic differences.¹⁷

Cytokeratin K9, the molecular weight of which is 54Kda and isoelectric point (pHi) of 5.4, is found exclusively in the palmoplantar surfaces.¹⁸ Such a characteristic is the main aspect that enables the differentiation of Vörner type keratoderma as a singular entity, differentiating it not only from the other keratodermias, but also from other diseases with a similar histopathological pattern. The identification of the cytokeratins and their respective functions has allowed a better characterization of several diseases, for which they are responsible or associated. It also renders unlikely the hypothesis of clinical mosaics of epidermolysis as the cause of several diseases with an epidermolytic pattern, discarding, for instance, the hypothesis that Vörner type keratoderma is a localized form of bullous congenital ichthyosiform erythroderma.³ Cytokeratin K9 is part of the proteins of intermediate filaments (PIF), molecules whose main function is to provide the cell structure with mechanical strength and cellular adhesion.^{19,20} They are closely related to the desmosomes and cellular nucleus. Such a denomination is due to the intermediate size (10nm) between the microfilaments of actin (6nm) and the microtubules (25nm). PIFs belong to a large family of structural proteins, divided into six groups,¹ according to their sequence of amino acids and tissular specificity. Types I and II are constituted by the cytokeratins, predominant in squamous stratified epithelia, mainly the epidermis. According to the molecular weight and isoelectric point (pHi), the cytokeratins are divided into two groups:

Type I - acidic - pKi 4.5/5.5 \Rightarrow smaller in size, (40 - 56.5KDa), comprising keratins 9 to 20 (K9 - K20). The genes of these keratins are located in chromosome 17q 12 - q21.

Type II - basic or neutral - pKi 5.5/7.5 \Rightarrow larger in size (52 - 67KDa), comprising keratins 1 to 8 (K1 - K8). The genes are located in chromosome 12q11-q13.

All of the cytokeratins, as well as PIFs, present a central homologous structure (1A, 1B, 2A, 2B) constituted in α -helix by approximately 310 amino acids, separated by short non-helical segments (L1, L1-L2, L2) responsible for the spatial conformity (molecular). They also present variable external structures (head and tail), supposedly responsible for the interaction between PIFs and other cellular structural proteins, besides the cellular polymerization.

The cytokeratins become polymerized by means of non-parallel arrangements of molecules and progressive interaction one with another, successively forming protofilaments (2-3nm), protofibrils (4.5nm) and fibrils (10nm).

The cytokeratins are a means for epidermal, pilar and unguinal differentiation. They are present in variable proportion according to the differentiation and cellular function (basal keratinocytes 10% - corneocytes 85%). Control of gene regulation of the cytokeratins is little understood, but apparently takes place in the initial phases of transcription of the DNA. It is

le de regulação gênica das citoqueratinas é pouco compreendido, sendo realizado aparentemente nas fases iniciais de transcrição do DNA. Sabidamente os retinóides apresentam eficácia terapêutica nas queratinopatias a partir desse ponto.^{20,21} Ressalta-se, entretanto, que outras estruturas celulares alteradas podem ser responsáveis pelo aparecimento das queratodermias, como alterações do envelope do corneócito (loricrina) na queratodermia mutilante de Vohwinkel,²² modificações nos desmossomos na queratodermia de Brunauer-Fuhs-Siemens²³ e alterações bioquímicas (enzima tirosina aminotransferase) na queratodermia de Richner-Hanhart,²⁴ bem como defeitos ainda não esclarecidos.

Os recursos terapêuticos são escassos. O tratamento é principalmente sintomático. Queratolíticos tópicos, como ácido salicílico, bem como retinóides tópicos, podem auxiliar na redução da espessura epidérmica, porém com resultados transitórios. O uso de calcipotriol tópico tem sido descrito como alternativa terapêutica, embora também com resultados transitórios.^{26,27} O emprego de retinóides sistêmicos,^{1,4-25,28-21} antes etretinato e atualmente acitretin, demonstra redução da hiperqueratose em semanas; porém, devido ao aumento da sensibilidade tátil e dolorosa, bem como ao aumento da fragilidade cutânea, a terapêutica geralmente é descontinuada pelos pacientes. O emprego da terapia gênica ainda permanece limitado, dado o padrão autossômico da doença, o que dificulta o êxito da intervenção. Mesmo com técnicas que superem a barreira epidérmica e permitam a inserção gênica nos queratinócitos, tal alelo transformado persiste em expressar-se. O ideal seria o reparo do alelo transformado, mas tal técnica apresenta dificuldades extremas. Logo, possíveis passos seriam a inibição da expressão dos genes transformados ou o aumento da expressão do alelo inalterado.² □

known that in keratinopathies, the retinoids present therapeutic efficacy after this point.^{20,21} However, it is underscored that other altered cellular structures can be responsible for the onset of keratodermas, such as alterations in the envelope of the corneocyte (loricrin) in Vohwinkel's syndrome (mutilating keratoderma),²² modifications in the desmosomes in Brunauer-Fuhs-Siemens type keratoderma²³ and biochemical alterations (tyrosine aminotransferase enzyme) in Richner-Hanhart type keratoderma,²⁴ as well as defects which have yet to be clarified.

The therapeutic resources are scarce. Treatment is mainly symptomatic. Topical keratolytic, such as salicylic acid, as well as topical retinoids, can aid in reducing the epidermal thickness, however with transitory results. The use of topical calcipotriol has been described as a therapeutic alternative, although again with transitory results.^{26,27} The use of systemic retinoids,^{1,4-25,28-21} etretinate and currently acitretin, has demonstrated a reduction in the keratoderma within several weeks; however, due to pain and greater tactile sensitivity as well as an increase in cutaneous fragility, this therapy is usually discontinued by the patients. The use of gene therapy continues limited, given the autosomal pattern of the disease, which hinders the success of the intervention. Even with techniques that overcome the epidermal barrier and allow the gene insert into the keratinocytes, the transformed allele persists in expressing itself. The ideal answer would be to repair the transformed allele, but such a technique presents extreme difficulties. Such that possible steps would be inhibition of the expression of the transformed genes or an increase in the expression of the unaltered allele.² □

REFERÊNCIAS / REFERENCES:

1. Stevens HP, Leigh IM: Keratoderma of palms and soles; in Fitzpatrick TB, Freeberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA et al: *Dermatology in General Medicine*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 1999: 603-613.
2. Ratnavel RC, Griffiths WAD. The inherited palmoplantar keratodermas. *British Journal of Dermatology* 1997; 137(4): 485-490.
3. Vörner H. Zur Kenntnis des Keratoma hereditarium palmare et plantare. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 1901; 56:3-31.
4. Requena L, Schoendorff C, Sanchez-Yuz E. Hereditary epidermolytic palmo-plantar keratoderma (Vörner type): report of a family and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16:383-388.
5. Kanitakis J, Tsoitis G, Kanitakis C. Hereditary epidermolytic palmo-plantar keratoderma (Vörner type). *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17:414-422.
6. Moriwaki S, Toshihiro T, Horiguchi Y, Danno K, Sadao I. Epidermolytic hereditary palmoplantar keratoderma. *Archives of Dermatology* 1988; 124:555-559.
7. Kansky A, Arzensek J, Rode M, et al. Keratoderma palmo-plantaris of the Unna-Thost type in Slovenia. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64:140-143.
8. Mascaró Jr JM, Torras H, Mascaró JM. A child with unusual palms and soles. *Case Report. Arch Dermatol*. 1996; 132:1507-1512.
9. Chevrant-Breton J, Kerbrat P, Le Marec B et al. Kératodermie palmo-plantaire épidermolytique, autossomique dominante et adénocarcinomes familiaux (Etude de 4 générations). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 1985; 112:841-844.
10. Blanchet-Bardon C, Nazarro V, Chevrant-Breton J et al. Hereditary epidermolytic palmoplantar keratoderma associated with breast and ovarian cancer in a large kindred. *British Journal of Dermatology* 1987; 117:363-370.
11. Ackerman AB. Histopathologic concept of epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol*. 1970; 102:253-259.
12. Kansky A, Arzensek J: Is palmoplantar keratoderma of Greither's type a separate entity? *Dermatologica* 1979; 158:244-248.
13. Hamm H, Happle R, Butterfass T, Traupe H. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner: is it the most frequent type of hereditary palmoplantar keratoderma? *Dermatologica* 1988; 117:138-145.
14. Laurent R, Prost O, Nicollier M, Coumes S, Balzer MM, Adessi G. Composition keratohyaline granules in palmoplantar keratoderma: an ultrastructural study. *Archives of Dermatological*

Research 1985; 277:384-394.

15. Reis A, Küster W, Eckardt R, Sperling K. Mapping of a gene for epidermolytic palmo-plantar keratoderma to the region of the acidic keratin gene cluster at 17q12-q21. *Hum Genet.* 1992; 90:113-116.

16. Matsumura KK, Bonifas JM, Bare JW, et al. Linkage to the type I keratin gene cluster of palmoplantar epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol.* 1993; 100:508.

17. Coleman CM, Munro CS, Smith FJ, Uitto J, McLean WHI. Epidermolytic palmoplantar keratoderma due to a novel type of keratin mutation, a 3-bp insertion in the keratin 9 helix termination motif. *Br J Dermatol* 1999;140:486-490.

18. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expressions in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24.

19. Goldman RD, Khuon S, Chou YH, Opal P, Steinert PM. The functions of intermediate filaments in cell shape and cytoskeletal integrity. *J Cell Biol* 1996; 134:971-983.

20. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998; 279:514-519.

21. Bergfeld WF, Derbes VJ, Elias PM, et al. The treatment of keratosis palmaris et plantaris with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:727-731.

22. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, et al. A molecular defect in loricerin, the major component of the cornified envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nature Genet* 1996; 13: 70-77.

23. Hennies H-C, Küster W, Mischke W, Reis A. Localisation of a locus for the striated form of palmoplantar keratoderma to chromosome 18q near the desmosomal cadherin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1015-20.

24. Natt E, Kida K, Odievre M, et al. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9297-301.

25. Griffiths WAD, Leigh IM, Marks R. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1992: 1325-1390.

26. Yoshike T, Negi M, Manabe M, Takamori K, Ogawa H. Biochemical changes after the oral administration of retinoid in the horny layer of patients with keratinization disorders. *J Dermatol* 1982; 9:235-242.

27. Aso K, Toku S, Katagawa Y. Electrophoretic pattern of prekeratins and keratins of the soles in a case of epidermolytic palmoplantar keratoderma successfully treated with oral retinoid. *Japanese Journal of Dermatology* 1983; 93:455-462.

28. Yoshiike T, Hattori M, Ogawa H. Father and daughter cases of Vörner type hereditary palmoplantar keratosis: biochemical analysis of stratum corneum and effect of oral retinoid therapy. *Japanese Journal of Dermatology* 1982; 92:751-756.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Endereço: Rafael Lenzi Tarnowsky

*R. João Pio Duarte Silva, 404, Bl. Juriti - Ap. 101
Florianópolis SC 88037 001*

Fone: (48) 234-4298

E-mail: rlenzi@bol.com.br