

Enfermedad de Flegel: Presentación de un caso con respuesta al 5-Fluorouracilo tópico.

Elizabeth Ball de Picón.

Adjunto del Servicio de Dermatología. Jefe del Laboratorio de Dermatopatología. Hospital Universitario de Caracas.

Resumen

La enfermedad de Flegel o *hiperqueratosis lenticularis perstans* es una rara genodermatosis caracterizada por la aparición gradual de pápulas hiperqueratósicas asintomáticas en miembros inferiores de curso crónico. La enfermedad puede aparecer en forma esporádica o familiar con un modo de transmisión autosómica dominante. Se ha asociado ocasionalmente con endocrinopatías y neoplasias. Se presenta un caso esporádico en una mujer adulta de 35 años con obesidad, hiperlipidemia e hiperglicemia, que respondió satisfactoriamente al tratamiento con 5-fluorouracilo tópico.

Palabras clave: enfermedad de Flegel, *hiperqueratosis lenticularis perstans*, 5-fluorouracilo.

Flegel's Disease. Presentation of a case with response to topical 5-Fluorouracil.

Abstract

Flegel's disease or hyperkeratosis lenticularis perstans is a rare genodermatosis characterized by the gradual appearance of asymptomatic hyperkeratotic papules usually on the lower extremities. The course is chronic. The disease may be sporadic or transmitted in an autosomal dominant fashion. It has been occasionally associated with endocrinologic disorders and malignancy. A case of Flegel's disease in an obese 35 year-old woman with hyperglycemia and hyperlipidemia is reported. She was treated successfully with topical 5-fluorouracil.

Key words: Flegel's disease, hyperkeratosis lenticularis perstans, 5-fluorouracil.

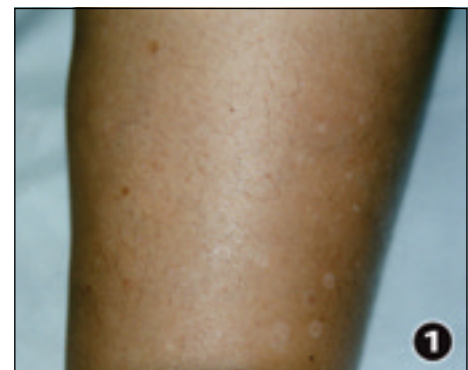
Introducción

La enfermedad de Flegel o *hiperqueratosis lenticularis perstans* descrita por un médico alemán, Flegel, en 1958, es una rara genodermatosis de aparición tardía en la cual una anomalía en la queratinización resulta en el desarrollo de pápulas queratósicas aisladas de 1-5 mm de diámetro que se localizan en el dorso de los pies y parte inferior y extensora de las piernas, que persisten de forma indefinida^{1,2}. Aparece en adultos en las etapas medias o avanzadas de la vida. Se ha reportado la enfermedad en varios miembros de la misma familia por lo cual se le consideró una genodermatosis con un modo de transmisión autosómica dominante^{3,4,5}, sin embargo, muchos casos son esporádicos. Se presenta un caso de enfermedad de Flegel con excelente respuesta al tratamiento tópico con 5-fluoracilo.

Caso clínico

Paciente femenina de 35 años de edad, natural y procedente de Ocumare del Tuy, quien consulta por presentar lesiones hiperqueratósicas, asintomáticas de 1 año de evolución. Las lesiones aparecieron inicialmente en la cara anterior de ambas piernas y se extendieron progresivamente a las regiones poplíteas, muslos y glúteos. Antecedentes personales y familiares no contributorios.

Al examen físico, paciente obesa, fototipo de piel III, con múltiples pápulas poligonales y redondeadas, de 3 a 5 mm de diámetro, color pardo grisáceo, de bordes bien delimitados y centro ligeramente deprimido, localizadas en cara anterior y posterior de piernas, muslos y glúteos, donde las lesiones eran menos numerosas (Figura 1).



Algunas lesiones, al ser removidas con cureta, dejaban una superficie levemente sangrante y luego una mácula hipopigmentada residual.

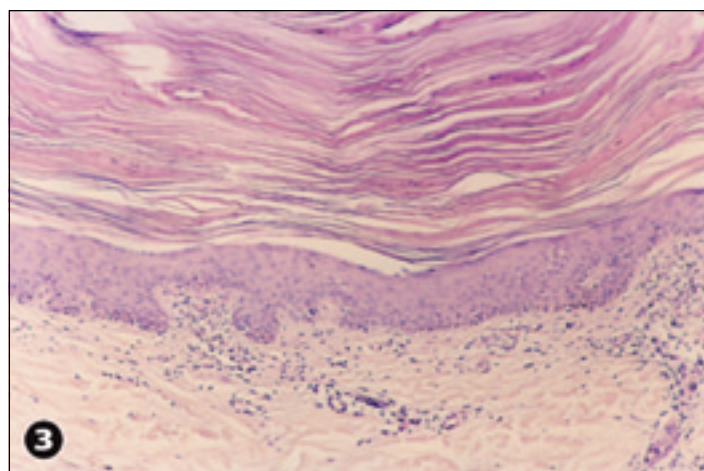
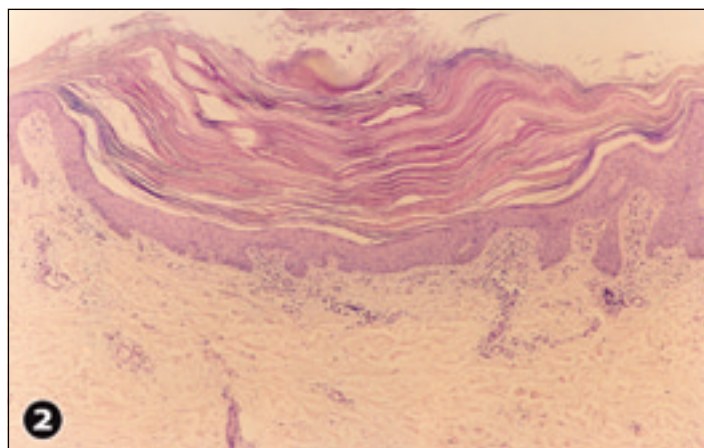
Se tomó biopsia de una de las lesiones. En las secciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina se evidenció una zona deprimida de hiperqueratosis compacta con acentuada eosinofilia y paraqueratosis focal, en contraste con la ortoqueratosis laminar en cesta en el estrato córneo de la piel perilesional (Figura 2). Subyacente a esta zona de hiperqueratosis, hipogranulosis y epidermis adelgazada con pérdida parcial de las redes de cresta. En la dermis papilar, infiltrado inflamatorio linfocitario liquenoide de moderada densidad y capilares dilatados (Figura 3). La rutina de laboratorio, reveló hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglicemia en ayunas.

En base a los hallazgos clínicos e histológicos se diagnosticó enfermedad de Flegel en esta paciente. Se inició tratamiento tópico con crema de fluorouracilo al 5 % una vez al día. La respuesta fue excelente con buena tolerancia y desaparición progresiva de las lesiones durante el primer mes de inicio del tratamiento, quedando máculas hipopigmentadas residuales. La paciente fue referida a endocrinología para evaluación.

Discusión

La descripción inicial de la *hiperqueratosis lenticularis perstans* por Flegel en 1958 fue la siguiente: «escamas córneas, de color rojo-parduzco, de bordes irregulares, generalmente de 1 a 5 mm de diámetro y hasta 1 mm de grosor localizadas primariamente en el dorso de los pies y piernas y en orden descendente de frecuencia en la parte superior de las piernas y muslos. Al remover la escama, se observa una base brillante eritematosa con sangrado puntiforme»⁶. Poco tiempo después, Gruneberg en 1963, Donald y Hunter en 1967 y Kocsard en 1968, reportaron casos similares⁷. En 1968, Hunter y Donald describieron dos casos adicionales, pero en vista de que presentaban algunas diferencias en la morfología, distribución e histología de las lesiones, utilizaron el término «dermatosis disqueratósica psoriasiforme»⁸, denominación que puede prestarse a confusión.

Desde su descripción original, se han reportado otras localizaciones incluyendo miembros superiores, palmas, plantas, dorso de manos y antebrazos e incluso la mucosa oral¹. Aunque clásicamente se describe que las lesiones son simétricas, pueden presentarse en forma localizada o unilateral⁹. La evolución es crónica, los pacientes son por lo general asintomáticos, aunque pueden referir prurito. Ocasionalmente se ha aso-



ciado con enfermedades endocrinas y neoplasias¹⁰. Las lesiones aparecen en la vida adulta, en edades medias o avanzadas, aunque se ha reportado en las primeras décadas de la vida. Se ha sugerido que se trata de una genodermatosis de transmisión autosómica dominante, sin embargo, muchos casos son esporádicos^{3,4,5}.

El presente caso se refiere a una paciente del sexo femenino, sin antecedentes familiares, con aparición de lesiones en la edad media de la vida, localizadas en forma simétrica en ambos miembros inferiores, sobre todo en piernas, con extensión progresiva proximal. La paciente era obesa, con hiperlipidemia e hiperglicemia, coincidiendo con otros casos en los cuales se ha observado asociación entre enfermedad de Flegel y trastornos endocrinos tales como diabetes mellitus e hipertiroidismo^{1,3,10,11}. Se desconoce si existe una relación causal y su vinculación con enfermedades neoplásicas tampoco es clara; Beveridge refiere mayor frecuencia de neoplasias epiteliales tipo carcinoma espinocelular y basocelular de piel y carcinoma de pulmón en una familia con cinco casos de enfermedad de Flegel⁴.

El diagnóstico diferencial clínico incluye otros trastornos localizados de la queratinización tales como la enfermedad de Kyrle, estucoqueratosis, poroqueratosis actínica superficial diseminada y poroqueratosis de Mibelli¹.

Las alteraciones histológicas observadas son las siguientes²:

1. zona delimitada de hiperqueratosis compacta fuertemente eosinofílica con focos de paraqueratosis,
2. epidermis subyacente adelgazada con pérdida de las redes de cresta,
3. capa granulosa poco prominente en esa área,
4. ocasionalmente cambios vacuolares y algunas células apoptóticas,
5. infiltrado linfocitario en banda en dermis papilar,
6. puede observarse proliferación capilar.

La epidermis en la periferia de la lesión puede estar acantótica. En el caso presentado no se observaron cambios de interfase y el infiltrado inflamatorio liquenoide era de densidad moderada.

Estudios inmunohistoquímicos del infiltrado dérmico demuestran que la mayoría de los linfocitos dérmicos y epidérmicos son CD3+ y CD8+, con escasos linfocitos CD4+ y CD20+. Se han identificado también células S-100+ (células dendríticas)¹². Este patrón inmunohistoquímico del infiltrado es comparable al observado en el liquen plano, sugiriendo que una respuesta de inmunidad celular citotóxica en contra de los queratinocitos estaría involucrada en la patogénesis de esta enfermedad¹².

Los estudios de microscopía electrónica han demostrado persistencia de desmosomas y organelos citoplasmáticos en el estrato córneo, disminución de los gránulos de queratohialina, linfocitos de núcleos cerebriformes simulando células de Sézary en el infiltrado dérmico histiocitos con cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos lamelares^{9,12,13,14,15}. También se ha observado la presencia de células de Langerhans con gránulos de Birbeck en el infiltrado dérmico; algunas de estas células contenían cuerpos de inclusión citoplasmáticas lamelares¹². La mayoría de los estudios reportan alteraciones, disminución o ausencia de cuerpos de Odland o cuerpos lamelares de los queratinocitos^{11,12,13,14}. Otros estudios no han encontrado anomalías en estas estructuras¹. Kanitakis ha postulado que las anomalías en la estructura y función de los cuerpos lamelares podría resultar en una disminución de la descamación del estrato córneo y en una hiperqueratosis de retención¹⁵. Los cambios inmunohistoquímicos del infiltrado sugieren que una respuesta de inmunidad celular citotóxica en contra de los queratinocitos, disparada por factores no conocidos, puede llevar a la formación de cuerpos lamelares anormales y finalmente a hiperqueratosis de retención¹².

El tratamiento de la enfermedad es difícil y usualmente resistente a los corticosteroides tópicos y queratolíticos⁹. Se han utilizado múltiples tratamientos, el más exitoso parece ser el 5-fluorouracilo al 5 % tópico^{1,9,10,13,14}. Los retinoides orales han sido efectivos, pero los pacientes recaen al suspender el tratamiento^{9,13}. Los retinoides tópicos usualmente no son efectivos^{9,14}. Cooper y col, reportaron un caso tratado exitosamente con PUVA¹⁶.

En conclusión, se presenta un caso esporádico de *hiperqueratosis lenticularis perstans* o enfermedad de Flegel asociado con obesidad, dislipidemias e hiperglicemia, con excelente respuesta al 5-fluorouracilo tópico. Aunque se trata de una enfermedad poco frecuente, constituye una entidad clínico-patológica bien definida y se debe pensar en esa posibilidad diagnóstica cuando al observar pacientes con lesiones hiperqueratósicas numerosas y localizadas en miembros inferiores.

Referencias

1. Pearson LH, Smith JG, Chalker DK. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease). J Am Acad Dermatol 1987;16:190-5.
2. Weedon D. Skin Pathology. 2nd ed. Churchill Livingstone 2002.
3. Bean SF. Hyperkeratosis lenticularis perstans: A clinical, histopathologic and genetic. Arch Derm 1969;99:705-9.
4. Beveridge GW, Langlands AO. Familial hyperkeratosis lenticularis perstans associated with tumor of the skin. Br J Dermatol 1973;88:453-8.
5. Bean SF. The Genetics of Hyperkeratosis Lenticularis Perstans. Arch Dermatol 1972;106:72.
6. Flegel H. Hyperkeratosis Lenticularis Perstans. Hautarzt 1958;9:362-364.
7. Raffle EJ, Rogers J. Hyperkeratosis Lenticularis Perstans. Arch Dermatol 1969;100:423-8.
8. Hunter GA, Donald GF. Hyperkeratosis Lenticularis Perstans (Flegel) or Dyskeratotic Psoriasiform Dermatitis. Arch Dermatol 1968;98:239-247.
9. Miranda-Romero A, Sánchez Sambucety P, Bajo del Pozo C, et al. Unilateral hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease). J Am Acad Dermatol 1998;39(4).Part 1:655-657.
10. Wilson PD, Ivey FA. Treatment of hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel) with topical fluorouracil. Dermatologica 1980;160:337-340.
11. Van de Staak WJBM, Bergers AMG, Bongaarts P. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel). Dermatologica 1980;340-46.
12. Jang KA, Choi JH, Moon KC, et al. Hyperkeratosis Lenticularis Perstans (Flegel's disease): Histologic, Immunohistochemical and Ultrastructural Features in a case. Am J Dermatopathol 1999;2(4):395-402.
13. Sánchez I, Miranda A, Pérez N, et al. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel). Med Cutan Ibero Lat Am 1989;17:321-5.
14. Langer K, Zontxis E, Konrad K. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease): ultrastructural study of lesional and perilesional skin and therapeutic trial of topical tretinoin versus 5-fluorouracil. J Am Acad Dermatol 1992;27:812-16.
15. Kanitakis J, Hermier C, Hokayem D, et al. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease): a light and electron microscopic study of involved and uninvolved epidermis. Dermatologica 1987;174:96-101.
16. Cooper SM, George S. Flegel's disease treated with psoralen ultraviolet A. Br J Dermatol 2000;142:340-342.