

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Presentación de enfermedad de Galli-Galli como pápulas liquenoides flexurales

I. García-Salces^{a,*}, C. Hörndler^b y L. Requena^c

^aServicio de Dermatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^cServicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 3 de marzo de 2009; aceptado el 27 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Galli-Galli;
Enfermedad de Dowling-Degos;
Acanthólisis

KEYWORDS

Galli-Galli disease;
Dowling-Degos disease;
Acantholysis

Resumen

La enfermedad de Galli-Galli (EGG) es una genodermatosis rara considerada actualmente como la variante acantolítica de la enfermedad de Dowling-Degos (EDD), con la que comparte sus manifestaciones clínicas: hiperpigmentación reticular en grandes pliegues cutáneos, pápulas y placas eritemato-descamativas, lesiones tipo comedón y cicatrices acneiformes peribucales. El hallazgo histológico de acantólisis, generalmente en ausencia de disqueratosis, constituye el único elemento diferenciador de ambas.

Presentamos el caso de una paciente con pápulas flexurales hiperpigmentadas en pliegues como único hallazgo de EGG y revisamos la literatura.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Galli-Galli disease presenting as Lichenoid Papules in the flexures

Abstract

Galli-Galli disease is a rare genodermatosis currently regarded as an acantholytic variant of Dowling-Degos disease. The 2 diseases have the same clinical features: reticular hyperpigmented macules in the great skin folds, erythematous scaly papules and plaques, comedo-like lesions, and pitted perioral scars, and the only differentiating characteristic is the histological finding of acantholysis, usually without dyskeratosis. We describe the case of a patient with hyperpigmented papules in the skin folds as the only sign of Galli-Galli disease, and we present a review of the literature.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igsderma@yahoo.es (I. García-Salces).

Introducción

Si bien la enfermedad de Galli-Galli (EGG) fue inicialmente descrita por Bardach et al en 1982¹ como una entidad dermatológica independiente, en la actualidad se acepta como una variante histológica de la enfermedad de Dowling-Degos (EDD), dentro del espectro de las dermatosis pigmentadas reticulares². Tanto la variante clásica de EDD como la EGG comparten las mismas manifestaciones clínicas, siendo el único elemento diferenciador el hallazgo histológico de acantólisis en el caso de la EGG.

A continuación presentamos un caso de esta genodermatosis con la infrecuente presentación clínica de pápulas hiperpigmentadas flexurales, en ausencia de otros hallazgos, junto a la presencia de acantólisis suprabasal no disqueratósica, y revisamos la literatura.

Caso clínico

Se trata de una mujer latinoamericana de 29 años que acudió a la consulta por presentar una erupción papulosa en la región cervical posterior, las ingles y el pliegue interglúteo, de dos años de evolución, asintomática excepto durante los meses de verano en los que aparecía un ligero prurito.

La paciente negaba antecedentes personales y familiares dermatológicos.

Su ginecólogo había diagnosticado las lesiones como condilomas acuminados el año anterior, pautando un tratamiento tópico no precisado, sin mejoría clínica. Las lesiones habían permanecido estables desde su aparición, salvo durante los periodos estivales ya mencionados, hasta los últimos meses, en los que nuevas pápulas habían comenzado a desarrollarse en ambas flexuras antecubitales, motivando la consulta en nuestro Servicio.

El examen físico reveló la presencia de numerosas pápulas hiperpigmentadas, de superficie plana y brillante, con tendencia a confluir en placas, localizadas en el pliegue inguinal bilateral e interglúteo (fig. 1). Estaba ausente, por

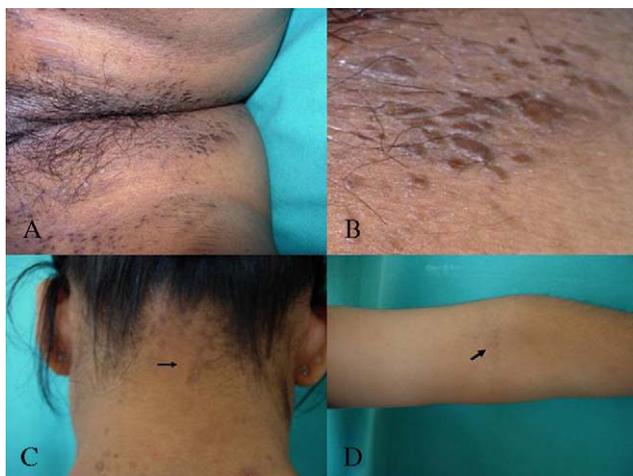


Figura 1 Pápulas liquenoides hiperpigmentadas en regiones inguinales e interglútea, en ausencia de pigmento reticular (A y B). Pápulas menos confluentes en el cuello (C) y la fosa antecubital (D).

el contrario, la característica pigmentación reticular flexural de la EDD, así como otros hallazgos típicos de la enfermedad: placas eritemato-descamativas, lesiones similares a comedones, depresiones puntiformes periorales, máculas eritematosas o hipocrómicas, lesiones atróficas o depresiones puntiformes palmares.

Se realizó una biopsia cutánea de las pápulas inguinales, hallándose elongación de las crestas epidérmicas con incremento de melanina en la capa basal, junto a zonas de acantólisis suprabasal y discreta paraqueratosis suprayacente, en ausencia de disqueratosis. En la dermis se identificó un escaso infiltrado linfo-histiocitario superficial de predominio perivascular. No se apreciaron imágenes en «pared de ladrillo derrumbada», características de la enfermedad de Hailey-Hailey (fig. 2).

El estudio de inmunofluorescencia resultó negativo (fig. 3).

Discusión

La EGG es una genodermatosis rara considerada por gran parte de autores como la variante acantolítica de la EDD. Si bien se cree que el patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia variable, muchos casos carecen de antecedentes familiares, como el nuestro. La edad de aparición clásicamente se ha establecido entre la adolescencia y la mediana edad. Sin embargo, se han descrito casos de aparición infantil en pacientes con antecedentes familiares de EDD (tabla 1).

Esta variante histológica fue descrita por Bardach et al en 1982 en dos hermanos, de los que tomó el nombre, como una nueva dermatosis de manifestación polimorfa, clínica e histológicamente similar a la EDD, a la enfermedad de Darier-White, a la enfermedad de Grover y a la enfermedad

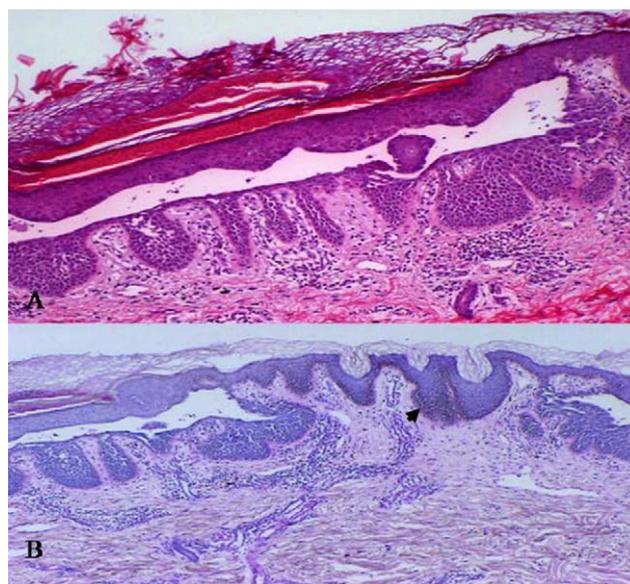


Figura 2 Hematoxilina-eosina, $\times 200$: acantólisis suprabasal y zonas de paraqueratosis sobre las hendiduras epidérmicas (A). La técnica de PAS (*Periodic acid-Schiff*, $\times 400$) muestra las crestas epidérmicas hiperplásicas y el incremento de melanina basal (flecha) (B).

de Hailey-Hailey¹. A pesar de que dichos autores la propusieron como una entidad dermatológica independiente, actualmente es aceptada por la mayoría de autores como

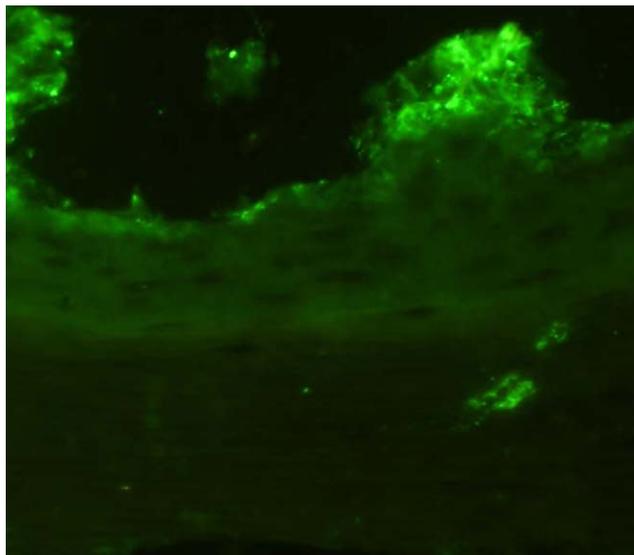


Figura 3 Estudio de inmunofluorescencia negativo: no se observan depósitos de IgG epidérmicos.

una variante de la EDD. Se han publicado 16 casos de EGG en la literatura internacional hasta el momento, recogidos en su totalidad en la [tabla 1](#). Sin embargo, algunos de estos podrían corresponder, en realidad, a enfermedad de Grover¹².

La EGG y la EDD son clínicamente indistinguibles, siendo el hallazgo de áreas de acantólisis, habitualmente sin disqueratosis, el único elemento diferenciador.

Clínicamente suele manifestarse como hiperpigmentación macular de las superficies flexoras (la primera denominación de la EDD fue: «*dermatose pigmentaire réticulée des plis*» por Degos y Ossipowski en 1954). Ocasionalmente esta pigmentación puede estar ausente, apareciendo otros hallazgos clínicos tales como pápulas, placas eritemato-descamativas, lesiones tipo comedón o cicatrices puntiformes periorales.

Sólo uno de los 16 pacientes recogidos en la literatura no presentaba pigmentación reticular, siendo el único elemento descrito las pápulas hiperpigmentadas en el tronco, las extremidades y las flexuras inguinales y axilares⁸. En nuestro caso las pápulas hiperpigmentadas se distribuían únicamente en los pliegues, siendo, por tanto, el primer caso descrito de EGG de localización exclusiva flexural. Después de tres años de evolución las lesiones permanecían confinadas en los pliegues, pero esto no descarta que en un futuro puedan extenderse a otras localizaciones.

Tabla 1 Revisión de casos publicados en la literatura internacional con el diagnóstico de enfermedad de Galli-Galli

Autores	Edad de aparición (años)	Sexo	Características clínicas
Bardach, Gebart y Luger ¹ (1982)	19	H	Pigmentación reticular en la cara y el cuello
	15	H	Pigmentación y pápulas eritematosas y pruriginosas en el tronco y las extremidades superiores. Afectación flexural discontinua
Mittag, Rupec y Klingmüller ³ (1986)	56	H	Hiperpigmentación en las axilas y las ingles
	51	H	Hiperpigmentación axilar
	46	M	Hiperpigmentación en el cuello, las axilas, las ingles y el abdomen
Rütten y Strauß ⁴ (1995)	15	H	Hiperpigmentación axilar. Epidermólisis ampollosa simple
	24	H	Hiperpigmentación en el cuello, las axilas, las ingles, el escroto y las piernas. Comedones en el labio superior
De Deene y Schulze ⁵ (1996)	30	M	Hiperpigmentación en el cuello, las axilas, las ingles, el tronco y los antebrazos. Pápulas en las encías
Braun-Falco et al ⁶ (2001)	49	H	Hiperpigmentación en pliegues, junto a erupción papulosa y pruriginosa en el cuello, las axilas, el tronco y el dorso de las manos
Cooper et al ⁷ (2004)	42	M	Hiperpigmentación en pliegues con pápulas pruriginosas en las extremidades inferiores, en las superiores, en el tronco y en la frente
	39	M	Hiperpigmentación en pliegues con pápulas pruriginosas en las extremidades inferiores, en las superiores, en el tronco y en la frente
El Shabrawi-Caelen et al ⁸ (2007)	55	M	Pápulas eritematosas y máculas hiperpigmentadas en el tronco y en las extremidades inferiores. Ausencia de hiperpigmentación flexural, comedones y cicatrices acneiformes faciales
	54	M	Pápulas eritematosas y máculas lentiginosas en el pliegue submamario y en las extremidades inferiores
Wu YH, Lin YC ⁹ (2007)	NF (infancia)	M	Máculas hiperpigmentadas y eritematosas. Pápulas flexurales en las extremidades y periorales. Comedones y cicatrices periorales
Sprecher et al ¹⁰ (2007)	43	M	Pápulas pruriginosas en las axilas, las ingles y los pliegues inframamarios
Gilchrist H et al ¹¹ (2008)	38	M	Máculas eritematosas e hiperpigmentadas en el cuello, el tronco y las extremidades proximales. Hiperpigmentación en la región cervical y las flexuras

H: hombre; M: mujer; NF: no figura.

Se ha referido asimismo el solapamiento de la EDD con otras dermatosis pigmentadas, tendiéndose a considerar todas estas enfermedades cutáneas como integrantes de un único, pero amplio espectro de dermatosis pigmentarias reticulares. A favor de esta clasificación se encuentra el hallazgo de varios casos en los que, además de las manifestaciones de EDD, se encontraron máculas atróficas hiperpigmentadas acrales, hoyuelos o fisuras palmares (característicos de la acropigmentación reticular de Kitamura); máculas acrales hipopigmentadas (de la acropigmentación de Dohi); eritema facial tipo rosácea (del síndrome de Haber) o máculas hipopigmentadas o lentiginosas en el tronco y las extremidades (presentes en la discromatosis universal hereditaria y en la discromatosis simétrica hereditaria)^{13,14}. Como variante de la EDD, uno de los casos publicados de solapamiento con estas últimas entidades dermatológicas correspondía a EGG, ya que en la biopsia de las lesiones axilares del paciente se evidenciaba la presencia de acantólisis. El hecho de que los hallazgos histológicos de las biopsias de lesiones en otras localizaciones del mismo paciente carecieran de acantólisis viene a confirmar que bien la variante clásica y la acantolítica pueden coexistir en el mismo paciente, bien esta variante acantolítica es simplemente un hallazgo casual en lesiones de EDD típicas. En el artículo de El Shabrawi et al se comenta el hecho de que la biopsia de lesiones maculares generalmente no revela acantólisis, siendo las lesiones papulosas las que muestran este hallazgo⁸.

Los principales diagnósticos diferenciales de la EGG son la enfermedad de Hailey-Hailey (erosiones de localización flexural con acantólisis e imágenes en «pared derrumbada» en la histología); enfermedad de Darier (pápulas queratósicas en la cara y las zonas centrales del tronco, con frecuente afectación mucosa e intensa disqueratosis en la biopsia); el péufigo vulgar (con erosiones cutáneo-mucosas, signo de Nikolski positivo y con inmunofluorescencia positiva) y la enfermedad de Grover, cuya diferenciación es más compleja (pápulas queratósicas en el tronco, intensamente pruriginosas, con acantólisis y disqueratosis).

La presencia de elongación de las crestas epidérmicas e incremento de la melanina en regiones basales, junto a acantólisis en ausencia de imágenes en pared derrumbada, de disqueratosis y la inmunofluorescencia negativa, así como la localización y morfología de las lesiones (ausencia de erosiones, lesiones vegetantes o pápulas queratósicas) descartan todas las dermatosis mencionadas, conduciendo al diagnóstico de EGG.

Los mecanismos patogénicos de la EDD siguen siendo desconocidos. Se ha propuesto la mutación del gen de la queratina 5 como posible causa de modificaciones en la estructura de los filamentos intermedios que originarían la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados en todos los pacientes. Betz et al describieron una haploinsuficiencia de queratina 5 en dos familias afectas de EDD, sugiriendo que el consiguiente exceso de queratina 14 desaparejada alteraría la adhesión de los queratinocitos y la migración de los melanosomas, como parecen demostrar los hallazgos histológicos¹⁵. Por su parte, Sprecher et al encontraron una mutación de la queratina 5 en un caso de EGG¹⁰. Recientemente Liao et al demostraron una deleción de un par de bases, resultando nuevamente en una mutación de la queratina 5¹⁵. Sin embargo, no se ha podido demostrar

ninguna asociación entre las mutaciones de la queratina 5 y una variante histológica precisa, de tal modo que incluso la mutación Ile140fs puede estar presente en ambas variantes¹⁶. La queratina 5 está también alterada en la epidermolisis ampollosa simple, pero sólo un caso de los descritos asociaba ambas enfermedades, según el autor (1986). Otras asociaciones referidas esporádicamente junto a EDD son los carcinomas espinocelulares y los queratoacantomas múltiples.

El tratamiento de las lesiones es generalmente decepcionante. Se han empleado retinoides tópicos, sistémicos y fototerapia con escasa respuesta.

Nuestra paciente presentó una mejoría discreta tras la aplicación tópica de isotretinoína, con tolerancia aceptable, pero fue finalmente perdida en su seguimiento al dejar de acudir a las revisiones previstas.

Presentamos el primer caso descrito de EGG, cuya única manifestación clínica, al menos de forma inicial, es la presencia de pápulas hiperpigmentadas en pliegues cutáneos, en ausencia de los otros hallazgos característicos de la EDD. En nuestra opinión, tanto nuestro caso como la revisión realizada contribuyen a consolidar la teoría de que la EGG es, sencillamente, una variante histológica de la EDD, caracterizada por una presentación clínica muy polimorfa, pero con unos hallazgos histológicos bien definidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bardach H, Gebhart W, Luger T. [Genodermatosis in a pair of brothers: Dowling-Degos, Grover, Darier, Hailey-Hailey or Galli-Galli disease?] *Hautarzt*. 1982;33:378-83.
- Valdés F, Peteiro C, Toribio J. Enfermedad de Dowling-Degos. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:409-11.
- Mittag H, Rupec M, Klingmüller G. Der morbus Galli-Galli-eine entität? *Akt Dermatol*. 1986;12:41-6.
- Rütten A, Strauß T. [Morbus Galli-Galli: a further case report. *Akt Dermatol*]. 1995;21:255-7.
- De Deene A, Schulze H. Morbus Galli-Galli: eine variante des morbus Darier? *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 1996;71:860-1.
- Braun-Falco M, Volgger W, Borelli S, Ring J, Disch R. Galli-Galli disease: an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling-Degos disease? *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:760-3.
- Cooper S, Dhittavat J, Millard P, Burge S. Extensive Grover's-like eruption with lentiginous «freckling»: report of two cases. *Br J Dermatol*. 2004;150:350-2.
- El Shabrawi-Caelen L, Rütten A, Kerl H. The expanding spectrum of Galli-Galli disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:s86-91.
- Yu-Hung W, Yang-Chih L. Generalized Dowling-Degos disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:327-34.
- Sprecher E, Indelman M, Khamaysi Z, Lugassy J, Petronius D, Bergman R. Galli-Galli disease is an acantholytic variant of Dowling-Degos disease. *Br J Dermatol*. 2007;156:572-574.
- Gilchrist H, Jackson S, Morse L, Nesbitt T. Galli-Galli disease: a case report with review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:299-302.

12. Ackerman AB, Brunhoeber P. Further references of Galli-Galli disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:531–2.
13. Ostlere L, Holden CA. Dowling-Degos disease associated with Kitamura's reticulate acropigmentation. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:492–5.
14. Müller CS, Pföhler C, Tilgen W. Changing a concept-controversy on the confusing spectrum of the reticulate pigmented disorders of the skin. *J Cutan Pathol.* 2009;36:44–8.
15. Liao H, Zhao Y, Baty DU, McGrath JA, Mellerio JE, McLean WH. A heterozygous frameshift mutation in the V1 domain of keratin 5 in a family with Dowling-Degos disease. *J Invest Dermatol.* 2007;127:298–300.
16. Betz RC, Planko L, Eigelshoven S, Hanneken S, Pasternack SM, Bussow H, et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene lead to Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:510–9.