

Enfermedad de Darier

Presentación en dos hermanos

María Belén Castaño¹, Débora Litvack², Javier Consigli³, Valeria De Lourdes Manrique⁴ y Susana Pereyra⁵

RESUMEN

La enfermedad de Darier (ED) o disqueratosis folicular fue descrita por Darier y White en 1889. Se trata de una alteración de herencia autosómica dominante, causada por la mutación del gen ATP2A2. Esta mutación interfiere en los procesos de diferenciación y crecimiento celular calcio dependientes. El diagnóstico es clínico e histopatológico. Se manifiesta con pápulas y costras eritematoparuduzcas queratósicas, pruriginosas, localizadas principalmente en áreas sebóreas, pápulas blanquecinas en mucosa oral y alteraciones ungueales. Presentamos dos casos de ED en dos hermanos y realizamos una revisión de esta entidad.

Palabras clave: enfermedad de Darier, disqueratosis folicular, ATP2A2

ABSTRACT

Darier's disease. Report in two brothers

Darier's disease (DD) or keratosis follicularis was described by Darier and White in 1889. It is an autosomic dominant inheritance disorder caused by mutation of ATP2A2 gene. This mutation interferes in the processes of cell differentiation and calcium dependent growth. Diagnosis is clinical and histopathological. Clinical features include itchy keratotic papules and crusts, located mainly on seboreic areas, whitish papules on oral mucosa and nail changes. Two cases of DD in two brothers is reported and a review of this entity is made.

Key words: Darier's disease, keratosis follicularis, ATP2A2

► INTRODUCCIÓN

La **enfermedad de Darier** (ED), o enfermedad de Darier-White, también conocida como disqueratosis folicular, es un trastorno de la queratinización de herencia autosómica dominante que afecta piel, mucosas y uñas¹. Existe una mutación del gen ATP2A2 que mapea en el cromosoma 12q 23-24. Este gen codifica la Ca²⁺ ATPasa isoforma 2 del retículo endoplásmico que se expresa en piel y cerebro². Presentamos dos pacientes, hermanos, con diagnóstico de esta enfermedad.

► CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de sexo femenino, de 59 años. Ama de casa. Sin antecedentes personales patológicos. Consultó a nuestro servicio por presentar pápulas hiperqueratósicas que confluían formando placas y asentaban sobre base eritematosa, eran muy pruriginosas y mal olientes. Empeoraban principalmente por el calor y la humedad. Estaban localizadas en cuero cabelludo, región retroauricular, external y lumbosacra (Fig. 1). En plantas de pies (Fig. 2) presentaba hiperqueratosis, asociada a depresiones punti-

¹ Residente de 3° año de dermatología

² Médica dermatóloga

³ Médico dermatólogo

⁴ Médica Anatomopatóloga. Servicio de Anatomía Patológica

⁵ Jefa de Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Córdoba. Av. Patria 656, Córdoba Capital, República Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: mbelen.castano@hotmail.com.ar

formes. El curso de la enfermedad era de más de diez años de evolución. No presentaba compromiso de mucosas, ni de uñas. Ante la sospecha diagnóstica de ED, se solicita laboratorio (citológico completo, glucemia, perfil renal, hepático y lípidograma) el cual estaba dentro de parámetros normales. En **biopsia cutánea** de la región lumbo- sacra se objetivó, con tinción de hematoxilina- eosina, epidermis con paraqueratosis, ortoqueratosis, papilomatosis y acantosis, y un despegamiento suprabasal (Fig. 3). En dermis, moderado infiltrado inflamatorio. A mayor aumento (Fig. 4) a nivel del despegamiento suprabasal, se evidenció la presencia de células disqueratóticas (granos y cuerpos redondos), con lo que se confirmó el diagnóstico sospechado y se decidió comenzar **tratamiento** con acitretín 25 mg/día vía oral. La paciente obtuvo muy buena respuesta terapéutica, con rápida resolución de lesiones cutáneas.

Caso 2. Paciente de sexo masculino, de 57 años. Albañil. Sin antecedentes personales patológicos. Hermano de la paciente citada con anterioridad. Consultó tres meses posteriores a ella porque presentaba pápulas foliculares, marrones, confluyentes, pruriginosas, mal olientes, algunas impetiginizadas. Estaban localizadas en región esternal, supraclavicular, miembros superiores, área lumbo- sacra y miembros inferiores (Figs. 5 y 6). De 15 años de evolución, durante los cuales recibió múltiples tratamientos con corticoides tópicos en otra institución, sin respuesta. No presentaba lesiones mucosas, ni ungueales. Sospechando ED, por las características clínicas de las lesiones y por el antecedente de la hermana, se decidió realizar laboratorio (citológico completo, glucemia, perfil renal, hepático y lípidograma), el cual fue normal. Con la **biopsia cutánea** con hematoxilina-eosina, se confirmó el diagnóstico de sospecha. Se comenzó **tratamiento** con acitretín 25 mg/ día, vía oral, cefadroxilo 500 mg cada 12 hs vía oral y crema con urea 5 % y ácido salicílico 3 %, una vez al día. En visitas posteriores se le indicó ácido fusídico 2% crema por lesiones impetiginizadas, evolucionando muy bien clínicamente.



Fig. 1: pápulas hiperqueratóticas confluyentes, forman placas que asientan sobre base eritematosa.

En ambos casos se asesoró a los pacientes acerca de los factores desencadenantes, tales como el calor, la humedad, RUV, traumatismos, estrés e infecciones. Y se les explicó medidas generales sobre higiene personal, uso de emolientes post baño, uso de ropa de algodón en contacto con la piel, utilización de fotoprotector solar y evitar fricción y frotamiento. Se les indicó para el control del prurito levocetirizina 5 mg/ día, vía oral, si fuere necesario.

Actualmente los pacientes continúan con acitretín 25 mg/ día, con buena adherencia al tratamiento local y sistémico, realizan controles clínicos y de laboratorio frecuentes y en ambos se observa una marcada mejoría clínica.

► COMENTARIO

La **enfermedad de Darier** (ED) o disqueratosis folicular fue descrita por Darier y White en 1889. Se trata de una alteración de herencia autosómica dominante caracterizada por la ruptura del complejo tonofilamentos-desmosoma, pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas suprabasales (acantólisis) y disqueratosis. Es causada por la mutación del gen ATP2A2, que mapea en el cromosoma 12q 23-24 y que codifica la isoforma 2 de la bomba de Ca^{2+} -ATP del retículo endoplásmico. Esta mutación se traduce en una disminución de la actividad de dicha bomba en el transporte de calcio del citosol al retículo endoplásmico, lo que interfiere en los procesos de diferenciación y crecimiento celular calcio dependiente. La homeostasis de este ion intracelular resulta esencial para los queratinocitos, para una adecuada adhesión intercelular, regulación del ciclo celular y diferenciación terminal. Esta genodermatosis autosómica dominante tiene penetrancia completa en adultos, si bien su expresividad es variable². Se estima una prevalencia de 1: 55000 a 1: 100000 habitantes, con predominio en países nórdicos, sin distinción de sexo o raza. Su incidencia se calcula en cuatro casos nuevos por millón de habitantes cada 10 años³. Se han informado diferentes expresiones clínicas de ED en los miembros afecta-



Fig. 2: en plantas de pies, hiperqueratosis asociada a depresiones puntiformes.

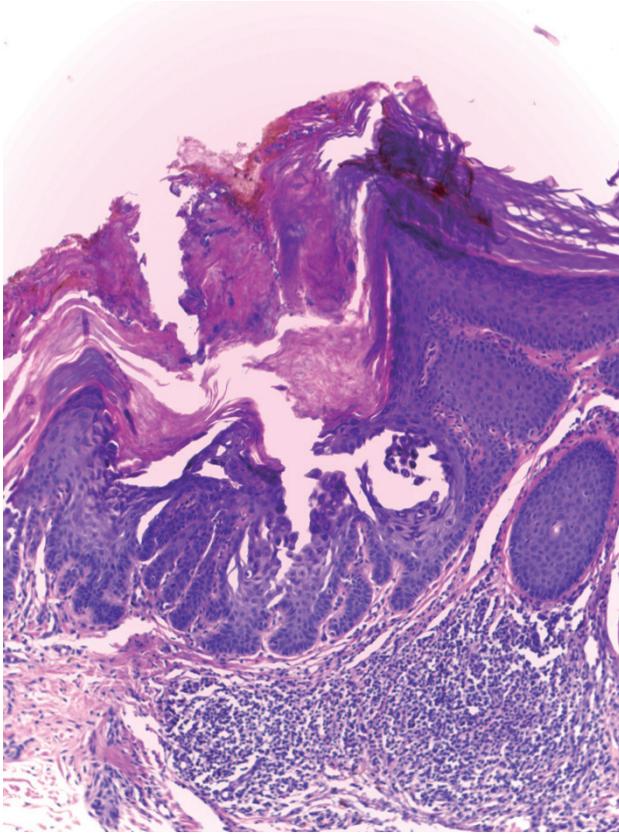


Fig. 3: (Hematoxilina/ Eosina 10 X). Epidermis, paraqueratosis, ortoqueratosis, papilomatosis y acantosis. Hendidura suprabasal. Dermis II moderado.

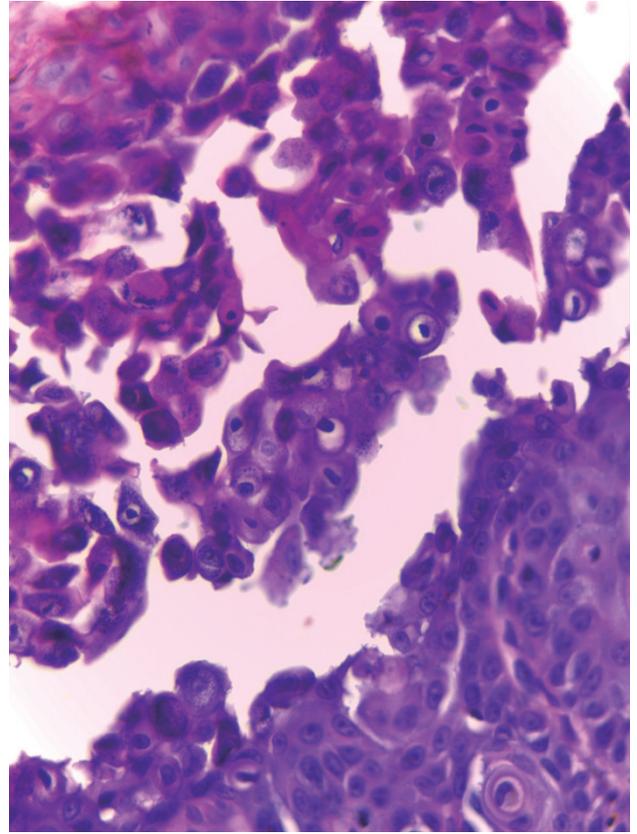


Fig. 4: a nivel de la hendidura, a mayor aumento: disqueratinocitos (granos y cuerpos redondos).

dos de una familia. También son comunes las mutaciones esporádicas. A pesar de que es una enfermedad hereditaria, el 47% de los pacientes no tienen antecedentes familiares de la misma¹. No es frecuente la presentación entre hermanos, como es el caso de los pacientes exhibidos. Las primeras manifestaciones generalmente aparecen entre los seis y los veinte años, con una incidencia máxima entre los 11 y los 15, aunque también puede darse en lactantes y niños⁴. En los casos presentados llamó la atención la aparición tardía de los síntomas.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de pápulas hiperqueratósicas, foliculares y perifoliculares a veces costrosas, de color piel normal o pardo amarillentas o marrón grisáceas, pruriginosas, localizadas predominantemente en áreas seboreicas, aunque pueden ubicarse en cualquier sector del cuerpo. Las lesiones a veces confluyen, especialmente en los pliegues, formando placas hipertróficas, verrugosas y malolientes, como consecuencia de la sobreinfección bacteriana⁵. La pápula folicular es la lesión elemental característica, como se puede ver en los casos presentados. Con frecuencia están afectados cuero cabelludo, frente, orejas, pliegues nasolabiales, tórax, espalda e ingle. Hasta el 80% de los pacientes presenta afección de los pliegues de flexión articular con pápulas en ingles, axilas o pliegues submamarios. En menos del

10% predomina la enfermedad de tipo flexural. En un 95% se observan lesiones en manos. Las lesiones palmares comprenden tres principales: queratosis punctata (80%), fosas palmares (80%), y máculas hemorrágicas (< 10%), esta última muy rara. Las uñas son frágiles, con una corte distal en forma de V; éste es un signo patognomónico de la ED. Se pueden observar bandas longitudinales blanquecinas y rojas, así como estrías longitudinales y grietas. Excepcionalmente se observan hiperqueratosis periungueal y perionixis inflamatoria⁶. El compromiso de la mucosa oral se caracteriza por pápulas aplanadas, blanquecinas, milimétricas, de aspecto rugoso, asintomáticas, localizadas en paladar duro, blando, encías, lengua y mucosa yugal y, ocasionalmente, hipertrofia gingival. Es importante resaltar que los pacientes citados no presentaban lesiones ungueales, ni mucosas. Se ha descrito también compromiso de la mucosa faríngea, laríngea, esofágica y anogenital. Cabe destacar que el compromiso ungueal y/o mucoso puede ser la única manifestación presente en la infancia⁵.

Hay un gran número de formas clínicas descritas, encontrándose por orden de frecuencia las siguientes: pápulo-costrosa diseminada, pústulo-ampollar, unilateral, zoniforme, hipertrófica, localizada, acral y hemorrágica. Las formas generalizadas se presentan en 90% de los casos y en solo 10% la presentación es localizada o lineal⁷.



Figs 5 y 6: pápulas foliculares, marrones, confluyentes.

Las **manifestaciones histopatológicas** características de la ED son la presencia de disqueratosis (queratinización precoz) con presencia de células disqueratóticas (cuerpos redondos y granos) en el estrato de Malpighi superior y capa córnea, clivaje suprabasal, pérdida de la adhesión epidérmica (acantólisis), proyección irregular de las papilas dérmicas hacia arriba dentro de las lagunas del clivaje (vellosidades) e hiperqueratosis⁷.

Se ha descrito la asociación de esta entidad con agenesia renal y testicular, pie cavo, quistes óseos, escoliosis, espina bífida y trastornos auditivos². Hay aportes en la literatura sobre la asociación de ED con alteraciones psiquiátricas, tales como depresión, ideación suicida y trastornos del estado de ánimo. Esto estaría relacionado con la fisiopatogenia de la enfermedad, ya que la mutación del gen que mapea en el cromosoma 12q 23-24 se relacionó con una potencial susceptibilidad al trastorno afectivo bipolar y a la depresión mayor, afectaciones psiquiátricas más frecuentes en estos pacientes⁸. Los pacientes expuestos no presentaron ninguna asociación con dichas patologías.

Dentro de los **diagnósticos diferenciales**, el nevo epidérmico acantolítico disqueratótico (se considera una forma de ED localizada) y la acroqueratosis verruciforme de Hopf comparten similitudes clínicas e histológicas con la ED. En ambas entidades se presentan las mismas mutaciones del gen ATP2A2. Debe distinguirse de las enfermedades que causan acantólisis y disqueratosis, como la enfermedad de Hailey-Hailey y la enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria). En los casos con afectación severa en los sitios de flexión, el pénfigo vegetante y la enfermedad de Hailey Hailey deben ser considerados.

La dermatitis seborreica grave también debe incluirse en el diagnóstico diferencial clínico. En la ED localizada, debe considerarse al herpes zoster, liquen estriado, enfermedad de Grover, liquen plano y el trastorno nevoide lineal¹.

El cuadro se puede complicar con impetiginización y eccematización; estos pacientes pueden mostrar un aumento de la susceptibilidad a la infección por virus herpes simple. Se comunicaron casos de obstrucción de las glándulas salivales y en raros casos se registraron carcinomas espinocelulares, a veces asociados a la presencia de HPV 16⁴. Saúl *et al.* refieren que si bien las sobreinfecciones han sido tradicionalmente asociadas a la disrupción de la barrera epidérmica secundaria a las lesiones, hay estudios que sugieren la presencia de defectos en la inmunidad celular cutánea local en estos pacientes, que podrían llevar a complicaciones infecciosas y a la progresión de la enfermedad². En el caso de nuestros pacientes, el varón, cuando llegó a la consulta presentaba impetiginización de las lesiones.

La ED por lo general sigue un curso crónico con exacerbaciones y remisiones. Las recaídas se registran en tiempo excesivamente caluroso, exposición solar, fármacos, periodo menstrual y embarazo. En ocasiones se observan remisiones espontáneas. La respuesta a los distintos tratamientos es variable⁹.

Sobre el **tratamiento** hay que explicarle al paciente que la ED puede ser controlada pero no curada. También se debe ofrecer asesoramiento genético cuando corresponda. Asesorar al paciente para evitar los factores desencadenantes, tales como el calor, la sudoración, la fricción y la RUV. Se pueden emplear emolientes con urea, ácido

salicílico o ácido láctico, antibióticos y antifúngicos tópicos, retinoides (tretinoína, isotretinoína —0,05 % o 0,1%—, gel de adapaleno al 0,1%, gel de tazaroteno) y corticoides tópicos. Debido a que las infecciones bacterianas pueden desencadenar la enfermedad, si es necesario, se pueden usar antibióticos sistémicos. Los retinoides tópicos pueden reducir la hiperqueratosis en tres meses; sin embargo, la irritación es un efecto secundario importante. Debido a esto, un tratamiento combinado con corticoides de mediana potencia y emolientes parece ser más apropiado. El uso intermitente de antifúngicos tópicos y antibióticos previene la colonización de microorganismos y reduce el mal olor. Un número de estudios clínicos han informado la eficacia del 5-fluorouracilo tópico al 1 % y al 5 %. Los retinoides sistémicos como la isotretinoína oral en dosis de 0,5 mg/kg y el acitretín oral en dosis de 0,25 a 0,5 mg/kg (más eficaz que la isotretinoína) son la opción preferida. Estos reducen la hiperqueratosis y son eficaces en el 90% de los pacientes. Los efectos secundarios son dosis-dependientes, como la sequedad de mucosas, el sangrado nasal, el prurito y la fotosensibilidad; hay riesgo de recaída cuando se suspenden. En caso de eccematización o de enfermedad vulvar grave se recomienda el uso de ciclosporina, por vía oral en dosis de 2,5 mg/kg/día. En caso de enfermedad hipertrófica o erosiva grave deben tenerse en cuenta, como entidades terapéuticas la dermoabrasión, ablación con láser y terapia fotodinámica. La toxina botulínica ha sido utilizada en caso de exacerbaciones en los pliegues de flexión, mediante la disminución de la sudoración^{1,4}.

La importancia de presentar estos casos de ED radica en que es un trastorno infrecuente y el tratamiento suele ser un desafío para el dermatólogo, ya que presenta períodos de recaídas y exacerbaciones toda la vida. Los pacientes presentados comenzaron con los síntomas a una

edad tardía lo cual es infrecuente y la presentación clínica fue atípica, principalmente en el paciente de sexo masculino, además de la asociación entre hermanos que también es rara de ver. Ellos respondieron muy bien a la terapéutica instaurada y además tuvieron buena adherencia y constancia en el tratamiento. Hay que recordar que se debe enfocar de modo multidisciplinario y deben pesquisar antecedentes familiares, impacto que genera la enfermedad, antecedentes de manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, depresión, trastorno bipolar y aconsejar asesoramiento genético en casos que sea necesario.

► BIBLIOGRAFÍA

- Engin, B.; Kutlubay, Z.; Erkan, E.; Tüzün, Y.: Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis. **Clin Dermatol** 2015; 33: 448-451.
- Saúl, L.M.; Neglia, V.; Kien, M.C.; Abeldaño, A.: Enfermedad de Darier: comunicación de 4 casos. **Arch Argent Dermatol** 2015; 65: 22-27.
- Jorro, M.N.; Paiva, C.; Carbia, S.; Brutti, K.; La Forgia, M.; Pérez, O.G.: Enfermedad de Darier segmentaria tipo 2. **Dermatol Argent** 2014; 20: 257-263.
- Burge, S.; Hovnanian, A.: Trastornos acantolíticos de la piel. En: Goldsmith, L.A.; Katz, S.I.; Gilchrist, B.A.; Paller, A.S.; Leffell, D.J.; Wolff, K. Fitzpatrick's Dermatología en medicina general. 8° ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2012, págs.: 551-557.
- Ponti, L.; Peroni, D.S.; Nogales, M.A.; Cervini, A.B.; Bocián, M.; Laterza, A.; Pierini, A.M.: Enfermedad de Darier. **Dermatol Argent** 2011; 17: 457-460.
- Novalés, J.; Rodríguez, M.; Estrada, I. Enfermedad de Darier. Presentación de un caso. **Rev Cent Dermatol Pascua** 2007; 16: 14-18.
- Di Martino, B.; Giardina, R.; De Lacarrubba, L.F.: Enfermedad de Darier-White (queratosis folicular). Descripción de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales. **Rev Esp Patol** 2010; 43: 176-179.
- Yang, J.J.; Lopes, R.S.; Pereira, M.C.; Tebcherani, A.J.; Pires, M.C.: Severe Darier's disease in a psychiatric patient. **An Bras Dermatol** 2015; 90: S66-68.
- Viglioglia, P.: Enfermedad de Darier. Nuevos enfoques. **Act Terap Dermatol** 2005; 28: 158-163.