

# Enfermedad de Darier: comunicación de 4 casos

Leila M. Saúl<sup>1</sup>, Vicenta Neglia<sup>2</sup>, María Cristina Kien<sup>3†</sup> y Alejandra Abeldaño<sup>4</sup>

## RESUMEN

La enfermedad de Darier (o disqueratosis folicular) es una genodermatosis de herencia autosómica dominante poco frecuente, en la que existe una mutación del gen que codifica la enzima calcio ATPasa del retículo endoplásmico, que se expresa en piel y cerebro. Se caracteriza por la pérdida de adhesión entre los queratinocitos epidérmicos suprabasales y una queratinización anormal en piel, uñas y mucosas. Clínicamente se manifiesta con pápulas eritematoparduzcas queratósicas localizadas en áreas seboreicas, pápulas y hoyuelos palmoplantares, pápulas blanquecinas en mucosa oral y alteraciones ungueales. A nivel histopatológico, se observa disqueratosis acantolítica, hendiduras suprabasales, cuerpos redondos y granos. Pueden asociarse a esta entidad trastornos auditivos y neuropsiquiátricos, principalmente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad de Darier. Presentamos 4 pacientes, 2 masculinos y 2 femeninos, de entre 30 y 61 años de edad, que presentaron hallazgos clínicos e histopatológicos de enfermedad de Darier, desde la segunda década de la vida. Sólo uno refirió antecedentes familiares de esta entidad. Una paciente presentó un síndrome depresivo durante su seguimiento. Tres de ellos realizaron tratamientos con retinoides tópicos y sólo uno con retinoides sistémicos con mejoría parcial en todos los casos.

**Palabras clave:** enfermedad de Darier, disqueratosis folicular, ATP2A2

## ABSTRACT

### Darier's disease: a report of four cases

Darier Disease or keratosis follicularis is an uncommon genodermatosis inherited in an autosomal dominant pattern, characterized by mutations in the gene ATP2A2 which encodes the reticulum endoplasmic enzyme calcium ATPase expressed in skin and brain. Clinical features of this disorder are: keratotic papules located in seborrheic areas, palmoplantar papules and pits, white papules on oral mucosa and nail abnormalities. There may be an association with hearing and neuropsychiatric disorders, especially in patients with a family history of Darier disease. This disorder is histologically characterized by loss of adhesion between the suprabasal epidermal keratinocytes (suprabasal clefts), aberrant epidermal keratinization (focal acantholytic dyskeratosis), round bodies and grains. We present 4 patients, 2 male and 2 female, aged between 30 and 61 years old, who had clinical and histopathologic findings of Darier's disease, since the second decade of their lives. Just one of them referred family history of this condition. One patient presented a depressive syndrome during his follow-up. Three of them were treated with topical retinoids and the other one with systemic retinoids with partial improvement in all of them.

**Key words:** Darier disease, keratosis follicularis, ATP2A2

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga

<sup>2</sup> Médica de planta

<sup>3†</sup> Médica dermatopatóloga

<sup>4</sup> Jefa a cargo de la Unidad

Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Almirante Brown 240. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: draleilasaul@gmail.com

## ► INTRODUCCIÓN

La **enfermedad de Darier-White o disqueratosis folicular** es una genodermatosis infrecuente de herencia autosómica dominante en la que existe una mutación del gen ATP2A2 que mapea en el cromosoma 12q 23-24. Este gen codifica la Ca<sup>2+</sup>-ATPasa isoforma 2 del retículo endoplásmico que se expresa en piel y cerebro. Se caracteriza por la pérdida de adhesión entre los queratinocitos epidérmicos suprabasales y una queratinización anormal en piel, uñas y mucosas<sup>1</sup>.

**Objetivos:** presentar 4 casos de una enfermedad infrecuente de carácter hereditario, de difícil manejo dada la variable respuesta terapéutica y la posible asociación a desórdenes anímicos, lo que conlleva a una baja adherencia a tratamientos por parte de los pacientes. Por lo tanto es de suma importancia el abordaje multidisciplinario y el asesoramiento genético de estos pacientes.

## ► CASOS CLÍNICOS

**Caso 1:** Paciente de 42 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes personales de relevancia, que consultó por lesiones en tronco y manos de inicio en la adolescencia.

**Antecedentes familiares:** no refirió. **Examen físico:** pápulas eritematoparduzcas, queratósicas, algunas excoriadas en escote y abdomen (Fig. 1). Múltiples pápulas aplanadas color piel normal en dorso de manos y pápulas queratósicas en palmas. Onicodistrofia en uñas de manos. Maceración en región retroauricular e inguinal bilateral. Sin lesiones en mucosas. El **estudio histopatológico** reveló disqueratosis acantolítica compatible con enfermedad de Darier. Se indicó **tratamiento** tópico con ácido retinoico 0,05% en lesiones de tronco y nitrato de miconazol en pliegues, emolientes y fotoprotección solar, con mejoría parcial de las lesiones.

**Caso 2:** Paciente de 30 años de edad, sexo femenino, oriunda de Perú, sin antecedentes personales significativos, que consultó por lesiones en rostro y cuello de 4 años de evolución. Las mismas se exacerbaban durante el período estival y habían presentado sobreinfecciones bacterianas en reiteradas ocasiones, según refirió. **Antecedentes familiares:** tía materna con lesiones similares. **Examen físico:** múltiples pápulas eritematoparduzcas, queratósicas, de aspecto sucio, localizadas en región centrorfacial y base del cuello (Figs. 2 y 3). Pápulas blanquecinas aplanadas en dorso de manos. Uñas adelgazadas con estrías longitudinales blancas y rojas, con muesca en V en borde libre de uña de primer dedo de mano derecha. Lesiones en empedrado en mucosa palatina y pápulas aisladas en mucosa yugal. **Estudio histopatológico:** disqueratosis acantolítica compatible con enfermedad de Darier-White. Se **indicó** adapalene 0,1% gel, emolientes, fotoprotección solar, con leve mejoría de las lesiones. Durante su seguimiento, la paciente recibió además antibióticos tópicos y vía oral por sobreinfección de las lesiones del cuello.



Fig. 1. Múltiples pápulas eritematosas, queratósicas en escote y abdomen.



Fig. 2. Pápulas eritematoparduzcas en región centrorfacial.



Fig. 3. Pápulas eritematoparduzcas de aspecto sucio en base de cuello.



Fig. 4. Pápulas eritematoparduzcas queratósicas, agminadas en placas en región interescapular.

**Caso 3:** Paciente de 39 años de edad, sexo masculino, con diagnóstico de enfermedad de Darier de aproximadamente 20 años de evolución. Refirió haber realizado tratamiento con retinoides sistémicos en otra institución durante un año que fue interrumpido por motivos económicos. **Antecedentes familiares:** no refirió. **Examen físico:** pápulas eritematosas queratósicas, algunas agminadas que formaban placas en región interescapular (Fig. 4), axilas, cuello, región retroauricular y occipital de cuero cabelludo. Placas eritematosas maceradas, fisuradas en pliegues inguinales (Fig. 5). **Estudios complementarios:** rutina de laboratorio sin particularidades, serologías HIV, HBV, HCV y VDRL no reactivas. Se indicó **tratamiento** con acitretin 25 mg/día y triple asociación crema en lesiones inguinales. A los 2 meses el paciente presentó un nuevo brote de lesiones en dorso, con persistencia de lesiones en áreas de pliegues inguinal e interglúteo por lo que se aumentó la dosis de acitretin a 50 mg/día; además se indicó fluconazol 150 mg/semana y clotrimazol pasta en lesiones de pliegues y escroto. El paciente no se adhirió al tratamiento y concurrió a los controles en forma irregular por lo que no se evidenció mejoría clínica.

**Caso 4:** Paciente de 61 años de edad, sexo femenino, con antecedentes de dislipemia y obesidad, que consultó por lesiones en pliegues submamaros, inguinal e interglúteo de larga data, ocasionalmente pruriginosas. Curso crónico con brotes. **Antecedentes familiares:** no refirió. **Examen físico:** pápulas eritematoparduzcas, algunas rezumantes, localizadas en pliegues (submamaro e intermamaro, axilar, retroauricular, inguinal e interglúteo), pápulas eritematocostrosas, algunas agminadas en placas en dorso de cuello y escote (Fig. 6). Aisladas pápulas eritematosas excoriadas en cuero cabelludo. Depresiones puntiformes en palmas y pápulas queratósicas en dorso de manos. Estrías longitudinales en todas las uñas de las manos, algunas uñas con muesca en V en su borde distal (Fig. 7). Sin lesión



Fig. 5. Placas eritematosas maceradas e impetiginizadas en pliegues inguinales.

nes en mucosas. **Estudios complementarios:** laboratorio: colesterol 265 mg/dl, LDL 182 mg/dl, TG 225 mg/dl, resto sin particularidades. El **estudio histopatológico** reveló disqueratosis acantolítica compatible con enfermedad de Darier (Figs. 8 y 9). Se instauró **tratamiento** con fluconazol 150 mg/semana VO, emolientes, fotoprotección solar, fo-

mentos con agua blanca del codex y nitrato de miconazol crema en pliegues. Dada la progresión de las lesiones, se realizó interconsulta con clínica médica para iniciar tratamiento de la dislipemia y comenzar tratamiento con acitretin VO y se indicó adapalene 0,3% gel y mometasona crema en lesiones de escote y dorso de cuello. Durante su seguimiento, la paciente desarrolló un síndrome depresivo, por lo que inició tratamiento con sertralina. Luego evolucionó con herpes zoster en hombro derecho, por lo que efectuó tratamiento con aciclovir VO, con resolución de las lesiones. La paciente no realizó el tratamiento sistémico indicado, sólo aplicó adapalene 0,3% gel en forma ocasional sin mejoría; concurrió a consultas de manera ocasional y con muy baja adherencia terapéutica.



Fig. 6. Pápulas eritematosas rezumantes en pliegues sub e intermamario.



Fig. 7. Estrías longitudinales y muesca en v en borde distal de uñas de manos.

## ► COMENTARIOS

La **enfermedad de Darier o disqueratosis folicular** fue descrita por Darier y White en 1889. Se trata de una alteración de herencia autosómica dominante caracterizada por ruptura del complejo tonofilamentos-desmosoma, pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas suprabasales (acantólisis) y disqueratosis<sup>2</sup>.

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<sup>2+</sup>-ATP del retículo endoplásmico (SERCA2). 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 variable. Los casos de enfermedad de Darier segmentaria representan un mosaicismo genético resultante de mutaciones postcigóticas en el gen ATP2A2<sup>3</sup>.

En un estudio recientemente realizado por Gordon-Smith et ál, se ha sugerido que este gen sería pleiotrópico; es decir, tendría más de un efecto, por lo que su mutación afectaría a múltiples características fenotípicas, entre ellas trastornos auditivos y neuropsiquiátricos<sup>4</sup>. El gen ATP2A2 se expresa en piel y significativamente en cerebro, donde la señalización intracelular mediada por calcio resulta básica para una correcta excitabilidad neuronal, neurotransmisión y plasticidad sináptica. Por lo tanto los síntomas neuropsiquiátricos no serían simplemente debidos al impacto psicosocial de esta enfermedad, sino que tendrían una base genética. La sordera sería una nueva característica fenotípica de la enfermedad de Darier. Petek et ál comunicaron la presencia de una delección en cromosoma 12q22-24 (la misma región donde mapea el gen ATP2A2), en un niño con sordera congénita. Esto implica que el déficit auditivo podría estar asociado a mutaciones en el gen ATP2A2<sup>5</sup>.

Estudios recientes sugieren que defectos en el gen ATP2A2 además se correlacionaría con distintos tipos de neoplasias malignas severas en humanos, entre ellos, carcinoma de células escamosas oral, subungueal, vulvar y escrotal, melanoma y cáncer de pulmón<sup>3</sup>.

Hasta la fecha, han sido comunicadas al menos 144 mutaciones en el gen ATP2A2<sup>6</sup>; la mayoría son familia-específicas<sup>3</sup>. Se han identificado 4 mutaciones novedosas: A516P, R559G, 463-6del6 y 1762-6del18<sup>3</sup>.

La enfermedad de Darier-White suele iniciarse en la segunda década de la vida y afecta por igual a ambos sexos; su prevalencia se estima entre 1:100000 y 1: 30000 habitantes. Presenta una evolución crónica con curso variable y exacerbación durante el período estival<sup>4</sup>.

Se expresa **clínicamente** con pápulas eritematoparuduzcas, queratósicas, de aspecto sucio, que tienden a confluir formando placas, localizadas simétricamente en

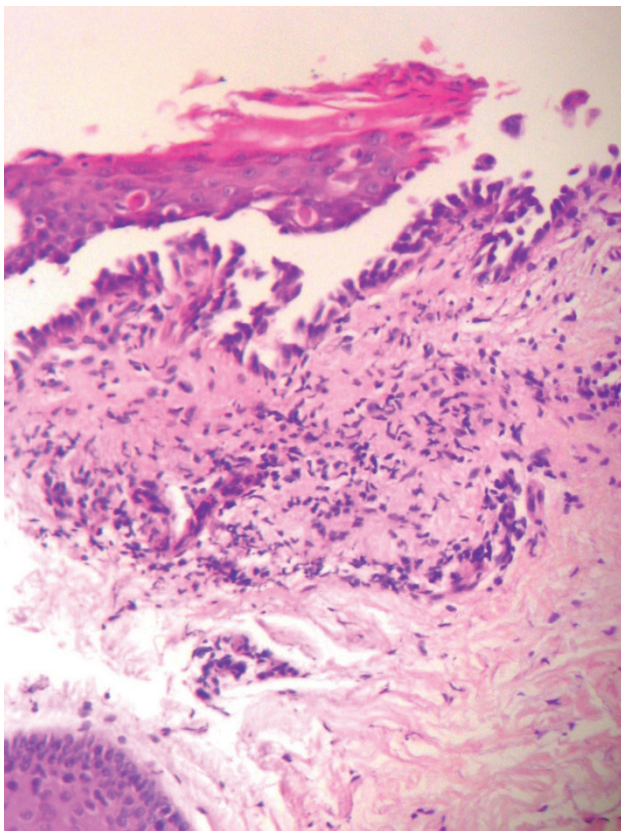


Fig. 8. Acantólisis suprabasal con hendiduras en el estrato espinoso.

áreas seboreicas y pliegues. Pueden observarse hoyuelos o "pits" e hiperqueratosis punctata palmoplantar y, en dorso de manos, es característica la aparición de pápulas aplanadas color piel normal o grisáceas. Menos frecuentemente puede presentar compromiso de mucosa oral con pápulas blanquecinas umbilicadas "en empedrado" en mucosa yugal, paladar blando, duro y encías. En algunos casos además se observa fragilidad ungueal, estriaciones (onicorrexis), con muesca distal en forma de V y bandas longitudinales rojizas y blancas<sup>2</sup>.

Entre sus factores exacerbantes se mencionan: radiación ultravioleta, calor, sudoración (caso 2), fricción, estrés, embarazo, ciclo menstrual y drogas.

Se describen variantes clínicas: segmentaria o zosteriforme, vesicoampollar, hemorrágica, vegetante y verrugosa<sup>7</sup>.

Las posibles complicaciones son: 1) sobreinfecciones bacterianas, micóticas o virales (casos 1 y 2), 2) obstrucción de glándulas salivales por litiasis, 3) erupción variceliforme de Kaposi<sup>2,3,8</sup>. 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 enfermedad<sup>9</sup>.

Se ha descrito la asociación de esta entidad con agenesia renal y testicular, pie cavo, quistes óseos, escoliosis, espina bífida, trastornos neuropsiquiátricos (depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, epilepsia, déficit intelectual) (caso 4) y auditivos<sup>2-5</sup>.

Entre los **diagnósticos diferenciales clínicos**, cabe considerar enfermedad de Grover, enfermedad de Hailey-Hailey, dermatitis seboreica, verrugas planas, liquen plano, liquen simple crónico, liquen hipertrófico, nevo epidérmico acantolítico disqueratósico por enfermedad de Darier localizada<sup>2</sup>.

La **histopatología** revela acantólisis suprabasal con hendiduras en el estrato espinoso y células disqueratósicas en la granulosa (cuerpos redondos) y en el estrato córneo (granos). También se observa hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis y papilas dérmicas que proliferan hacia las hendiduras suprabasales<sup>2,7</sup>.

Los **diagnósticos diferenciales histopatológicos** a tener en cuenta son: enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria) y enfermedad de Hailey-Hailey (pénfigo crónico familiar benigno).

Actualmente se utilizan distintos **tratamientos** para esta enfermedad: tópicos (emolientes, corticoides, retinoides, 5-fluorouracilo, calcipotriol), físicos (escisionales, electrodesecación, dermoabrasión, laser ablativo (CO<sub>2</sub>), erbio:YAG y pulsed dye laser, terapia fotodinámica) y sistémicos (antibióticos, retinoides -caso 3-, ciclosporina), cuyos resultados frecuentemente son insatisfactorios como en los casos presentados<sup>7,9,10</sup>.

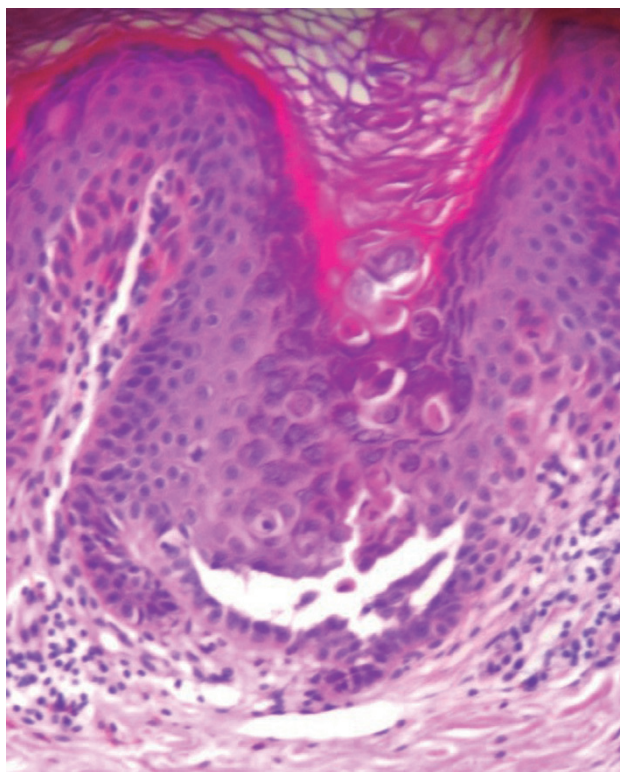


Fig. 9. Células disqueratósicas en la granulosa (cuerpos redondos) y en el estrato córneo (granos).

## ► CONCLUSIÓN

La importancia de la presentación de estos casos está dada por la baja incidencia de esta genodermatosis y el creciente número de mutaciones detectadas hasta la fecha en el gen ATP2A2. Además, destacar la necesidad de un abordaje interdisciplinario de estos pacientes para la detección precoz de eventuales trastornos neuropsiquiátricos y/o auditivos. Finalmente, dada la penetrancia completa de esta genodermatosis, resaltar la necesidad de un asesoramiento genético adecuado de todo el grupo familiar.

## ► BIBLIOGRAFÍA

- de la Hera, I.; Chico, R.; Llamas, R.; Vanaclocha, F.: Linear Darier disease. **Actas Dermosifiliogr** 2011; 102: 299-301.
- De los Ríos, R.; Saadi, M.E.; Cartagena, N.; Espindola, B.; Gómez, B.; Anzorena, J.; Romano, M.S.: Enfermedad de Darier. A propósito de 5 casos. **Arch Argent Dermatol** 2010; 60: 139-143.
- Godic, A.; Korosec, B.; Miljković, J.; Kinsky, A.; Glavac, D.: Four novel ATP2A2 mutations in Slovenian patients with Darier disease. **J Am Acad Dermatol** 2010; 62: 819-823.
- Gordon-Smith, K.; Jones, L.A.; Burge, S.M.; Munro, C.S.; Tavadia, S.; Craddock, N.: The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. **Br J Dermatol** 2010; 163: 515-522.
- Petek, E.; Windpassinger, C.; Mach, M.; Rauter, L.; Scherer, S.W.; Wagner, K.; Kroisel, P.M.: Molecular characterization of a 12q22-q24 deletion associated with congenital deafness: confirmation and refinement of the DFNA25 locus. **Am J Med Genet A** 2003; 117A: 122-126.
- Li, C.R.; Cui, P.G.; Jia, H.; Wang, H.S.; Chen, M.; Zhou, W.Q.; Gong, J.Q.; Cao, Y.H.; Lin, L.: Identification of a novel mutation in a Chinese patient with mild Darier's disease. **Int J Dermatol** 2010; 49: 1286-1288.
- Neira, M.F.; López Di Noto, L.; Chiovino, L.H.; Sánchez, G.; Mero-la, G.: Enfermedad de Darier palmoplantar. **Arch Argent Dermatol** 2010; 60: 63-66.
- Hohl, D.; Mauro, T.; Görög, J.P.: Enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey. En: Bologna, J.L.; Jorizzo, J.L.; Rapini, R.P.: Dermatología. Ed. Elsevier, Madrid, 2004, págs.: 823-834.
- Miracco, C.; Pietronudo, F.; Mourmouras, V.; Pellegrino, M.; Onorati, M.; Mastrogiulio, M.G.; Cantarini, L.; Luzi, P.: Possible implication of local immune response in Darier's disease: an immunohistochemical characterization of lesional inflammatory infiltrate. **Mediators Inflamm** 2010; 2010: 350304.
- Brown, V.L.; Kelly, S.E.; Burge, S.M.; Walker, N.P.: Extensive recalcitrant Darier disease successfully treated with laser ablation. **Br J Dermatol** 2010; 162: 227-229.