

# Enfermedad de Darier segmentaria tipo 2

## Segmental Darier's disease type 2

María Natalia Jorro,<sup>1</sup> Claudia Paiva,<sup>2</sup> Sergio Carbia,<sup>2</sup> Karina Brutti,<sup>3</sup> Marta La Forgia<sup>4</sup>  
y Olga Gabriela Pérez<sup>5</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Darier-White (EDW) es una genodermatosis que causa una alteración en los niveles de calcio intracelulares, provocando acantólisis y apoptosis de los queratinocitos. La variante segmentaria tipo 2, infrecuente, tiene como máxima expresión de severidad la afectación de una metámera (*Dermatol. Argent., 2014, 20 (4): 257-263*).

### Palabras clave:

*Darier segmentario, mosaicismo, bomba de calcio.*

### ABSTRACT

Darier-White's disease is a genodermatosis that causes intracellular calcium level disregulation, leading queratinocytes to acantolysis and apoptosis. Type 2 segmental variant, infrequent, affect mostly a metamera (*Dermatol. Argent., 2014, 20 (4): 257-263*).

### Keywords:

*segmental Darier's disease, mosaicism, calcium pump.*

**Fecha de recepción:** 28/05/2014 | **Fecha de aprobación:** 09/12/2014

<sup>1</sup> Cursista de 3º año de la carrera de Especialista en Dermatología

<sup>2</sup> Médico de planta

<sup>3</sup> Médica de planta, Servicio de Anatomía Patológica

<sup>4</sup> Jefa del Servicio

<sup>5</sup> Médica dermatóloga

Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. José María Penna, Pedro Chutro 3380, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Natalia Jorro. njorro@hotmail.com

## Introducción

La enfermedad de Darier White (EDW) es una dermatosis autosómica dominante causada por una mutación en el gen *SERCA2* que regula la bomba transportadora de calcio del retículo sarcoplasmático de los queratinocitos, llevando a una queratinización tegumentaria particular.

Entre sus variedades clínicas podemos distinguir las clásicas o generalizadas y las lineales o segmentarias, correspondiendo a las últimas el 10% del total de los casos.

Entre las variedades segmentarias encontramos la de tipo 1, donde la enfermedad adopta una disposición lineal respetando el resto del tegumento, y la de tipo 2, que se presenta con una distribución difusa o generalizada, afectando conjuntamente a un segmento de manera más intensa. Hasta donde sabemos, sólo han sido publicados menos de cinco casos de esta variante (tabla 1<sup>25</sup>).

## Caso clínico

Varón de 53 años, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, consultó por prurito generalizado, más



FOTO 1. Pápulas untuosas retroauriculares.

TABLA 1. CASOS PUBLICADOS DE EDW SEGMENTARIA TIPO 2

Autor	Sexo	Edad	Localización e intensidad de las lesiones	
			Segmento lineal	Compromiso bilateral
Chester <sup>25</sup> (1959)	Mujer	24	Dorso derecho ++++	Tronco y línea de implantación capilar frontal ++
Esche <sup>12</sup> (1995)	Varón	53	Cara y tronco ++++	Ingles y axilas ++
Happle <sup>13</sup> (1999)	Varón	47	Frente, retroauricular, escapular, pectoral y lumbar izquierdo ++++	Cuero cabelludo, retroauricular, superficie extensora de miembros ++
De la Torre Fraga <sup>14</sup> (2009)	Mujer	24	Cara anterior de tronco derecho ++++	Sienes, cuero cabelludo, palmoplantar ++

intenso en dorso, de 15 años de evolución. Refería exacerbaciones en verano y ante la exposición a fuentes de calor. Al examen físico presentaba en cuero cabelludo escamocrostras grasosas, untuosas al tacto, que se extendían bilateralmente hacia la región retroauricular (foto 1). En tronco, pápulas queratósicas múltiples, más numerosas en hemicuerpo derecho, que confluían algunas en placas de aspecto verrugoso, la mayor en región paravertebral derecha (foto 2). A nivel periumbilical, una vesicoampolla de contenido seroso de 0,7 mm de diámetro, y en extremidades, pápulas queratósicas aisladas. En región palmoplantar se observaron depresiones puntiformes, algunas cubiertas con queratina, más numerosas en plantas, donde excedían las zonas de apoyo (foto 3). En la mayoría de las uñas, estriaciones longitudinales blanquecinas, y



**FOTO 2.** Pápulas hiperqueratósicas bilaterales confluentes en placa dorsal derecha.



**FOTO 3.** Depresiones plantares puntiformes, algunas cubiertas con queratina.

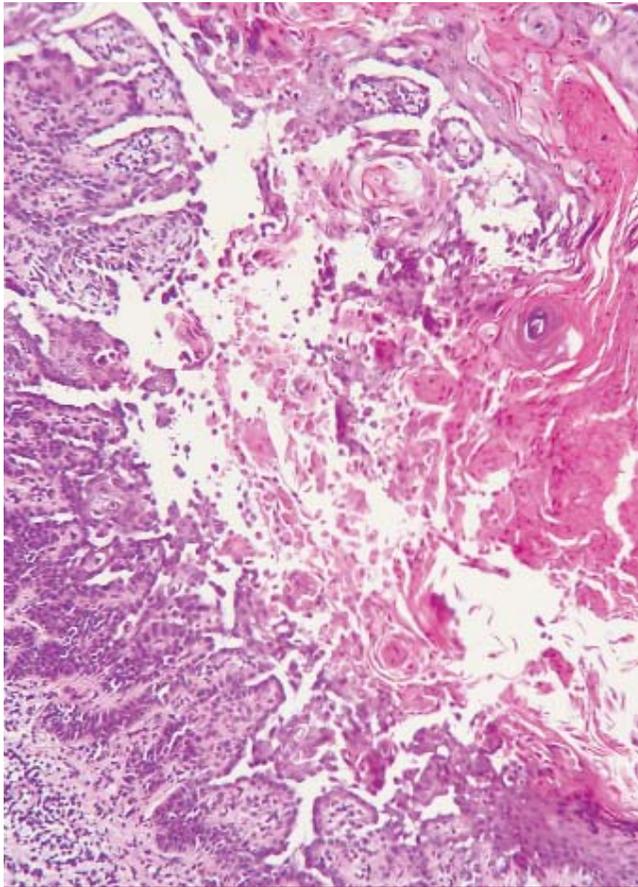
en el borde libre de la uña del pulgar derecho, indentación en V (foto 4). El examen histopatológico de la placa dorsal reveló disqueratosis acantolítica (fotos 5 y 6). La evolución y distribución de las lesiones nos llevó al diagnóstico de EDW segmentaria de tipo 2. Se inició tratamiento tópico con adapalene 0,1%, mupirocina y micónazol, con evolución estable, sin aparición de nuevas lesiones y leve mejoría en la sintomatología. Si bien se planteó indicar retinoides orales, dado que estos fármacos se encuentran en la primera línea de tratamiento, se desistió por motivos económicos y por su trabajo de albañil, que requiere largas jornadas de exposición solar.

Frente a este diagnóstico, se localizó a cuatro de sus cinco hijos y en ninguno de ellos se observaron alteraciones relacionadas con esta entidad.

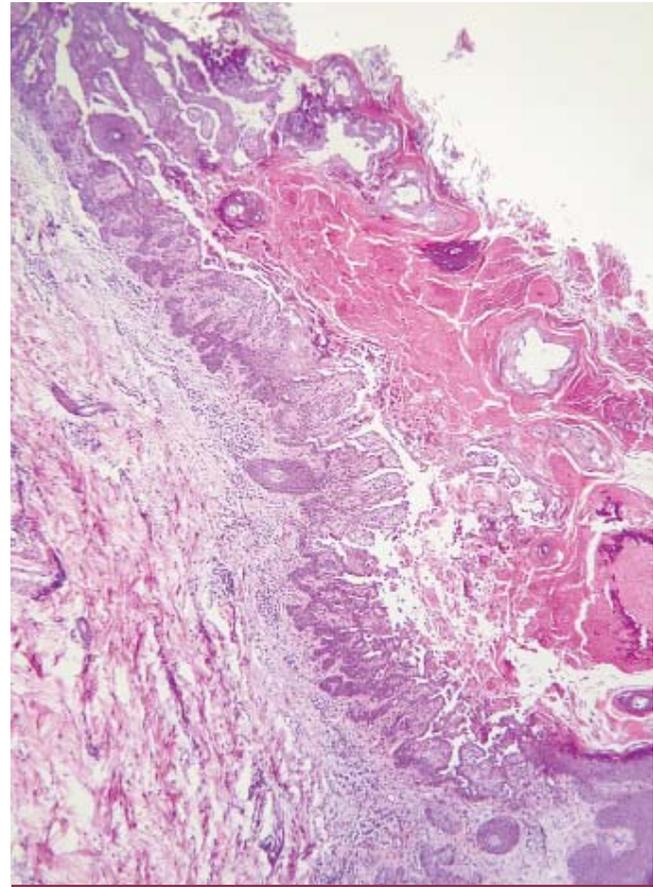
El paciente continúa con evaluaciones periódicas, con el fin de evitar interurrencias de índole infecciosa, y minimizar la severidad de las lesiones.



**FOTO 4.** Indentación en V en borde libre del pulgar derecho.



**FOTO 5.** Despegamiento suprabasal y tapón de queratina (H y E, 40x).



**FOTO 6.** Cuerpos redondos y células acantolíticas (H y E, 100x).

## Comentario

La EDW es una genodermatosis autosómica dominante de penetrancia completa y expresividad variable. Se estima una prevalencia de 1:55000 a 1:100000 habitantes, con predominio en países nórdicos,<sup>1</sup> sin distinción de sexo o raza. Su incidencia se calcula en cuatro casos nuevos por millón de habitantes cada 10 años, representando las formas segmentarias, en su mayoría de tipo 1, sólo un 10% del total.<sup>2</sup>

La patogenia exacta aún es un enigma. La evidencia ha demostrado mutaciones en el gen ATP2A2 localizado en el cromosoma 12q23-24, que codifica a SERCA2, una ATPasa del retículo sarcoplásmico de los queratinocitos que regula los niveles de calcio intracelular.<sup>3</sup> La mutación de SERCA2 impide que thapsigargin o g-catenina (proteína de la familia de las cadherinas) actúe de manera inhibitoria sobre ésta, aumentando el tráfico de desmogleína y desmocolina a la superficie celular.<sup>4</sup> Los niveles anorma-

les de calcio provocan una mayor proliferación de queratinocitos pobremente diferenciados y un procesamiento inadecuado de proteínas, generando la molécula preapoptótica caspasa e impidiendo el funcionamiento correcto de enzimas que llevan a la ruptura del complejo desmosomatonofilamento, con la consiguiente acantólisis suprabasal. En la variedad clásica, la piel, faneras y ocasionalmente mucosas se afectan en forma generalizada, con distribución simétrica, principalmente en áreas seboreicas como tórax anterior y posterior, frente, pre y retroauricular y cara lateral de cuello. Se presenta con pápulas hiperqueratóticas rojas, amarillentas o pardas, de consistencia dura y grasosa que tienden a coalescer formando placas de aspecto verrugoso. En pliegues, dada la maceración, suelen ser también malolientes.<sup>5</sup>

En el dorso de las manos se pueden observar pápulas similares a verrugas planas, y las palmas y plantas se afectan casi invariablemente con queratosis puntiforme y depresiones. Las alteraciones sutiles pueden detectarse obte-

niendo huellas dactilares o palmares que muestran una interrupción del patrón de los dermatoglifos.<sup>6,7</sup>

El compromiso mucoso es infrecuente y asintomático, consiste en pápulas blanquecinas con apariencia de empedrado, que se localizan en paladar duro y encías. Otras mucosas raramente se encuentran comprometidas.

El pelo es normal, a pesar de que el cuero cabelludo presenta costras untuosas, especialmente en sus márgenes. Las uñas son hiperqueratósicas y quebradizas, presentan líneas longitudinales rojas o blancas, que se extienden desde la base de la lúnula, y a través de ella hasta el margen distal, y tienden a romperse en el borde libre, dejando una muesca triangular en V que es característica de esta entidad.<sup>1,8</sup>

La EDW se asocia con una alta frecuencia de trastornos neuropsiquiátricos como epilepsia, retraso mental, enfermedad esquizoafectiva, trastorno bipolar, psicosis y tendencia suicida. Estos cuadros se producirían por efecto pleiotrópico. La depresión asociada a EDW ha sido ampliamente estudiada y no se ha demostrado una asociación biológica, por lo que la enfermedad cutánea sólo actuaría como un evento psicológico estresor.<sup>9</sup>

Se han asociado múltiples entidades con esta afección, entre las que se cuentan quistes epidérmicos, queratodermia plantar circunscrita, hiperqueratosis palmoplantar filiforme, dermatofibrosarcoma protuberans, verrugas múltiples, cutis verticis gyrata, ginecomastia, agenesia renal y testicular, hidronefrosis congénita, pie cavo, quistes óseos, escoliosis, espina bífida e infertilidad.<sup>10</sup>

En 1997 Happle<sup>11</sup> distingue dos fenotipos lineales, 1 y 2. En el tipo 1, el más frecuente de las variantes segmentarias, las alteraciones se originan de una mutación somática postcigótica que ocurre en una etapa temprana del desarrollo en un embrión sano y se presenta con una distribución unilateral a lo largo de las líneas de Blaschko. La variante segmentaria tipo 2 muestra una distribución generalizada leve y una banda lineal de mayor expresividad. Estos pacientes sufren una mutación heterocigota (por ejemplo, recombinación mitótica, disyunción, no delección) en la línea germinal y una pérdida somática del alelo salvaje en un área segmentaria, lo que se traduce en homocigotidad y, por lo tanto, mayor severidad en el área lineal comprometida.<sup>12-14</sup>

Estos casos suelen no registrar antecedentes familiares y debutan de manera más tardía, hacia los 40 años.<sup>15</sup> Exceptuando la distribución, comparte la clínica con la

forma clásica, y al igual que ésta, se agrava ante la exposición al calor, la humedad y trauma mecánico. Las hormonas sexuales también podrían influir en la actividad de la enfermedad, existiendo varios reportes de pacientes que refirieron exacerbaciones durante menstruación, embarazo y menopausia.<sup>10</sup>

Algunos autores sostienen que los pacientes con EDW presentan una alteración en la respuesta inmunológica y una mayor predisposición a contraer infecciones bacterianas, virales y micóticas.<sup>2</sup> Los agentes patógenos más frecuentes son *Trichophyton rubrum* y el herpes virus (tipos 1 y 2). Se observó que algunos pacientes con infección herpética o bacteriana desarrollaban la variante ampollar.

Histológicamente las formas segmentarias no difieren de otras variedades, mostrando acantólisis suprabasal con formación de hendiduras. En la capa granulosa se encuentran cuerpos redondos, y en la capa córnea granos, que corresponden a células disqueratósicas. La epidermis presenta papilomatosis e hiperqueratosis, y las papilas dérmicas proliferan hacia las hendiduras, constituyendo los “villi”.<sup>15,16</sup>

Los diagnósticos diferenciales, considerando la distribución lineal y el hecho de que las lesiones no eran congénitas, redujo nuestras disquisiciones diagnósticas a tres entidades: la EDW, el nevo epidérmico disqueratósico acantolítico y la enfermedad de Grover unilateral o segmentaria<sup>17</sup> (tabla 2).

El nevo epidérmico muestra un patrón disqueratósico acantolítico en el 1,2% de los casos. Algunos autores consideran a éstos variantes de nevos epidérmicos, y otros que son variantes lineales de la EDW, concepto apoyado por la demostración a nivel molecular de mutaciones en el gen

**TABLA 2. DISQUERATOSIS QUE CURSAN CON ACANTÓLISIS**

Enfermedades acantolíticas clásicas	Enfermedades que pueden cursar con acantólisis
Hailey-Hailey	Impétigo
Grover	Síndrome de la piel escaldada
Darier	Queratosis actínica acantolítica
Pénfigo	Carcinoma epidermoide acantolítico
Disqueratoma verrugoso	Acantosis incidental Psoriasis Comedones Condiloma acuminado Queratosis seborreica

ATP2A2 en estos casos.<sup>3</sup> Si bien puede aparecer en adultos, generalmente lo hace a edades tempranas y la clínica no se acompaña de manifestaciones fuera del segmento afectado.

La disqueratosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover) se presenta como pápulas y vesículas principalmente en tronco, con exacerbación ante la exposición a fuentes de calor. Aunque se han descrito casos de enfermedad de Grover lineal o zosteriforme, usualmente se presentan de forma súbita tras un cuadro febril, y en edades tardías.

El tratamiento de las formas segmentarias no difiere de las formas generalizadas, y son los retinoides tanto tópicos (ácido retinoico, tretinoína, tazarotene)<sup>18</sup> como sistémicos (isotretinoína o acitretina)<sup>19</sup> la primera elección. El tratamiento con retinoides orales es el más efectivo para el manejo del cuadro, sin olvidar sus efectos adversos. Una forma de utilizar esta droga, con bastante aceptación por parte de los pacientes, es administrándola intermitentemente en los meses cálidos, para prevenir las exacerbaciones.<sup>10,16</sup>

Son útiles en los casos leves emolientes y humectantes, especialmente aquellos que contengan ácido láctico o urea. Las ropas livianas y la fotoprotección ayudan a prevenir el agravamiento debido al calor, la sudoración y la exposición solar.

Los tratamientos ablativos, tales como láser (dióxido de carbono, erbium, iridium YAG), y dermoabrasión, se han utilizado, con resultados cosméticos aceptables, suavizando las placas y las pápulas queratósicas.<sup>20,21</sup> El tratamiento destructivo debe incluir al infundíbulo folicular para prevenir recurrencias tempranas.<sup>22</sup>

La escisión quirúrgica puede ofrecer una remisión duradera.

La evolución es crónica, sin remisión espontánea, con recaídas y exacerbaciones durante toda la vida. Su gravedad puede fluctuar de modo que algunos pacientes refieren mejoría y otros empeoramiento a lo largo de los años, a menudo en verano.<sup>23</sup>

Se han comunicado casos infrecuentes de ulceraciones corneanas con perforación y la malignización es un suceso infrecuente, que puede representar una asociación casual.

Debe proporcionarse asesoramiento genético, aunque el diagnóstico prenatal es preciso que se restrinja a las formas muy discapacitantes.<sup>24</sup> Aunque su etiopatogenia aún no ha

sido develada en su totalidad, el advenimiento de nuevas tecnologías para estudios genéticos y moleculares permitirá comprender mejor el comportamiento y la clínica de esta entidad.

---

## Bibliografía

1. Burge S.M., Wilkinson J.D., Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27: 40-50.
2. Rigo B., Cohen Sabban E., Wright D., Llopis C. et. ál. Enfermedad de Darier segmentaria, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2008, 58: 223-227.
3. Sakuntabhai A., Dhitavat J., Burge S., Hovnanian A. et. ál. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease, *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 115: 1144-1147.
4. Moyano de Fossati L., Lozada P. La bomba de calcio en la enfermedad de Darier. *Dermatol. Argent.*, 2006; 14: 276-279.
5. Zeglaoui F., Zarea I., Faza B., Houimli S. et. ál. Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2005, 19: 114-117.
6. Lopez Ibarra M., Pulido Diaz N., Rentería Camara I. Enfermedad de Darier. Informe de caso familiar y revisión bibliográfica, *Rev. Mex.*, 2010, 54: 206-209.
7. Sehgal V.N., Srivastava G., Darier's (Darier-White) disease/ keratosis follicularis, *Int. J. Dermatol.*, 2005, 44: 184-192.
8. Zaias N., Ackerman A.B. The nail in Darier-White disease, *Arch. Dermatol.*, 1973, 107: 193-199.
9. Craddock N., Owen M., Burgan S., Kuriam B. et. ál. Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis), *Br. J. Psychiatry.*, 1994, 164: 355-358.
10. Koch C.B. Enfermedad de Darier-White clásica y lineal, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2009, 90: 142-151.
11. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity, *Arch. Dermatol.*, 1997, 133: 1505-1509.
12. Esche C., Pier A., Zumdick M., Krutmann J. et. ál. Darier im Verlauf der Blaschko-Linien, *Z. Hautkr.*, 1995, 70: 758-760.
13. Happle R., Itin P., Brun A. Type 2 segmental Darier disease, *Eur. Jour. Dermatol.*, 1999, 9: 449-451.
14. De la Torre Fraga C. Enfermedad de Darier segmentaria tipo 2, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2009, 37: 262-265.
15. Reyes M.T., Valdez M., Kim H.J., Morichelli M. et. ál. Enfermedad de Darier: a propósito de un caso sin antecedentes familiares, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2013, 63: 111-115.
16. Viglioglia P. Enfermedad de Darier, nuevos enfoques, *Act. Terap. Dermatol.*, 2005, 28: 158-162.
17. Di Martino B., Giardina R., Flores de LL. Enfermedad de Darier-White (queratosis folicular). Descripción de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales, *Rev. Esp. Patol.*, 2010, 43: 176-179.
18. Sanz-Sánchez T., Díaz Díaz R. M., López Barrantes O., Valverde Garrido R., et. ál. Terapia de contacto corto con tazaroteno tópico en Darier segmentaria, *Actas Dermosifilogr.*, 2012, 103: 255-256.

19. Eimer L., Lagodin C., Bonavia P., Stringa M. et. ál. Enfermedad de Darier-White tratada con isotretinoína oral, *Arch. Argent. Pediatr.*, 2011, 109: 63-66.

20. Roos S., Karsai S., Ockenfel H.M., Raulin C. et.ál. Successful treatment of Darier's disease with the flashlamp-pumped pulsed-dye laser, *Arch. Dermatol.*, 2008, 144: 1073-1075.

21. Karsai S., Roos S., Hammes S., Raulin C. et. ál. Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions?, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007, 21: 877-890.

22. Marini M., Baldrich A., Simionato C., Casas J.G. et. ál. Enfermedad de Darier y acroqueratosis verruciforme de Hopf. Tratamiento con Erbium YAG Láser, *Act. Terap. Dermatol.*, 2005, 28: 402-407.

23. Dodiuk-Gad R., Cohen Barak E., Ziv M., Shani Adir A. et. ál. Health-related quality of life among Darier's disease patients, *JEADV*, 2013, 27: 51-56.

24. Wada T., Shirakata Y., Takahashi H., Murakami S. et. ál. A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the ATP2A2 mutation, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149: 185-188.

25. Chester B.J., Brown L. Darier's disease resembling linear verrucous epidermal nevus. *Arch. Dermatol.*, 1959, 80: 625-626.

**DERMATÓLOGOS JÓVENES**

**★ CASO CLÍNICO | Enfermedad de Fox-Fordyce**

María Alejandra Piegari Feliu y Federico Strambach



Paciente de sexo femenino de 37 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Consultó por presentar dermatosis pruriginosa localizada en axilas, vulva e ingles de un año de evolución. Al examen físico mostraba múltiples pápulas foliculares eritematosas y otras sin cambio de coloración, intensamente pruriginosas en ambas axilas. Lesiones similares aisladas se encontraron en regiones inguinal y vulvar. Se constataba marcada reducción del vello en las áreas afectadas, engrosamiento de la piel y excoriaciones por rascado.



FOTO 1



FOTO 2



FOTO 3

**1. ¿Cuál es el diagnóstico posible?**

- a. Liquen folicular
- b. Enfermedad de Darier
- c. Siringomas múltiples
- d. Enfermedad de Fox-Fordyce
- e. Foliculitis infecciosa

**2. ¿Qué estudios complementarios solicitaría?**

- a. Laboratorio de rutina
- b. Biopsia para estudio histopatológico
- c. Examen con luz de Wood
- d. Examen directo y cultivo para gérmenes comunes
- e. Para arribar al diagnóstico, basta con la clínica

**3. ¿Qué hallazgos esperaría encontrar en el estudio anatomopatológico?**

- a. Nidos sólidos con forma de "renacuajo", cordones y estructuras tubulares en la mitad superior de la dermis
- b. Tapón queratósico infundibular, espongirosis e infiltrado linfohistiocitario y xantomatoso periglandular
- c. Infiltrado inflamatorio perifolicular, y/o en la luz folicular a predominio neutrofilico
- d. Hiperqueratosis, hipergranulosis y elongación de crestas interpapilares. En dermis papilar, infiltrado linfocítico en banda
- e. Hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica y disqueratosis. Acantólisis suprabasal focal

**4. ¿Cuál o cuáles de las siguientes son opciones terapéuticas?**

- a. Retinoides tópicos
- b. Corticoides + inhibidores de calcineurina tópicos
- c. Clindamicina tópica
- d. Isotretinoína vía oral
- e. Todas son correctas

La solución, en la pág. 295