

# Enfermedad de Darier diseminada

## Extended Darier's disease

Mariana Lequio,<sup>1</sup> María Alejandra Garrido,<sup>2</sup> Graciela Liliana Giavino,<sup>3</sup> Félix Vigovich<sup>4</sup> y Edgardo Néstor Chouela<sup>5</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Darier o disqueratosis folicular es una genodermatosis poco frecuente. Se caracteriza por presentar pápulas hiperqueratósicas aisladas o con tendencia a confluir en áreas seboreicas del tronco y rostro. Pueden estar comprometidas las manos, pliegues, uñas y mucosas. Comienza generalmente en la pubertad y tiene un curso crónico con respuesta variable al tratamiento.

Presentamos una paciente de 20 años de edad con enfermedad de Darier, que compromete áreas seboreicas del tronco, rostro y cuero cabelludo, así como miembros superiores e inferiores en casi toda su superficie. Recibió como tratamiento isotretinoína 40 mg/día vía oral durante 16 semanas con excelente respuesta y sin recidiva durante un año de seguimiento. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 470-473).

### Palabras clave:

*Enfermedad de Darier, disqueratosis folicular.*

### ABSTRACT

Darier's disease or dyskeratosis follicularis is a rare genodermatosis characterized by the presence of hiperkeratotic papules that may coalesce and form plaques in sebaceous areas of skin, face and hands. Nails, folds and mucosa can be involved. It begins after puberty, has a chronic course and a variable response to treatment.

We present a 20-year-old female patient with Darier's disease. Face, scalp, trunk and almost the entire surface of the limbs were involved. She had an excellent response to oral isotretinoin 40 mg/day for sixteen weeks, and no new lesions were observed during one year of follow-up. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 470-473).

### Keywords:

*Darier's disease, dyskeratosis follicularis.*

Fecha de recepción: 23/05/2011 | Fecha de aprobación: 22/06/2011

<sup>1</sup> Residente de dermatología

<sup>2</sup> Jefa de residentes

<sup>3</sup> Médica especialista en dermatología

<sup>4</sup> Médico especialista en patología

<sup>5</sup> Profesor titular en Dermatología, Universidad de Buenos Aires

Centro de Investigaciones Dermatológicas, J. E. Uriburu 1590, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Mariana Lequio. marianalequio@yahoo.com.ar

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 20 años de edad, que consultó por prurito en dorso de manos, tronco, brazos y muslos. Refería lesiones asintomáticas similares a las presentes en ese momento en dorso de manos y algunos elementos aislados en miembros desde los 13 años. Había realizado tratamientos locales con poca respuesta y desde hacía un mes notaba mayor número de lesiones y prurito, que se exacerbaba por el calor y la exposición solar.

Al examen físico se observaron múltiples pápulas hiperqueratósicas en dorso de ambas manos de color piel normal y aspecto verrugoso, pápulas hiperqueratósicas amarronadas, algunas costrosas en la región anterior del tronco y la cabeza, que se agrupaban a nivel de escote, interescapular, caras laterales del cuello y en la línea de implante capilar frontal. En miembros superiores e inferiores presentó lesiones similares, de color eritematoparduzco, distribuidas especialmente en zonas fotoexpuestas, comprometiendo casi la totalidad de su superficie. También tenía excoriaciones por rascado y máculas hiperpigmentadas residuales que daban a la piel un aspecto sucio característico (figuras 1 y 2). Se constató ligera queratodermia difusa en ambas palmas y una pequeña muesca en V en uña del 1° y 5° dedo de la mano derecha. Sin hallazgos en mucosa oral. La impresión diagnóstica fue de una disqueratosis folicular diseminada.

Ante una clínica compatible con enfermedad de Darier se realizó una biopsia en lesión de piel de la pierna derecha. La histopatología con técnica de hematoxilina-eosina reveló: en epidermis, hiperqueratosis superficial, hiperplasia epidérmica verrugosa, disqueratosis con presencia de granos y cuerpos redondos, acantólisis suprabasal focal.; en dermis papilar, leve infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular (figura 3). La correlación clínico-histopatológica confirmó el diagnóstico de enfermedad de Darier. Decidimos indicar retinoides sistémicos, dentro de los cuales elegimos la isotretinoína debido a la edad de la paciente. Previo al inicio del tratamiento se solicitó rutina de laboratorio con hepatograma y perfil lipídico, los que fueron normales y se descartó embarazo. Se realizó junto con la paciente un consentimiento informado explicando posibles beneficios y efectos adversos de la medicación, haciendo énfasis en la teratogénesis. Se indicó doble método anticonceptivo (método de barrera y anticoncepción oral) y se inició isotretinoína en el ciclo posterior. Nuevamente se solicitó dosaje de subunidad beta de HCG para descartar embarazo. Además, se indicaron medidas de fotoprotección.

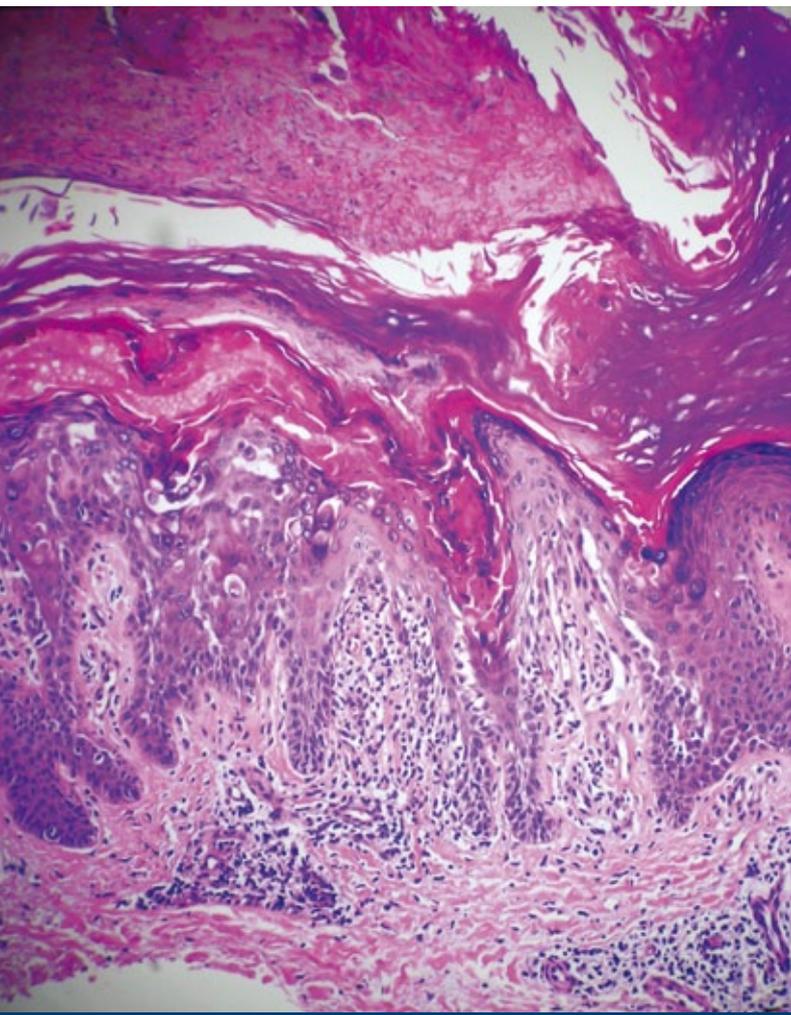
En total recibió 74 mg/kg de isotretinoína a dosis diaria de 0,6 mg/kg/d. Presentó una rápida mejoría de los síntomas y remisión de la mayoría de las lesiones, con una respuesta moderada en el dorso de las manos (figura 4). Decidimos suspender la isotretinoína oral y continuar con ácido reti-



**Foto 1.** Múltiples pápulas queratósicas eritematoparduzcas y máculas hiperpigmentadas residuales en dorso que daban un aspecto sucio.



**Foto 2.** Múltiples pápulas queratósicas eritematoparduzcas en miembros inferiores.



**Foto 3.** Imagen histopatológica HyE 10x. En epidermis se observa hiperqueratosis superficial, hiperplasia epidérmica verrugosa, disqueratosis con presencia de granos y cuerpos redondos, acantólisis suprabasal focal. Leve infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perivascular en dermis papilar.

noico 0,05% crema una vez por día en dorso de manos. En un año de seguimiento no presentó recidivas.

## Discusión

La disqueratosis folicular fue descrita por primera vez en 1889 por Jean Darier y James C. White en forma independiente. Posteriormente White sugirió el carácter hereditario de la patología, al observar lesiones semejantes en la hija de su primera paciente.<sup>1</sup>

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia casi completa (95%). De expresión fenotípica muy variable, se caracteriza por alteraciones en la queratinización y la adherencia de los queratinocitos que afecta epidermis, uñas y mucosas. Tiene una prevalencia de entre 1:35.000 y 1:50.000 en el Reino Unido, y de 1:100.000 en Escandinavia. La frecuencia en la Argentina se desconoce.<sup>2-4</sup> Se identificaron diferentes mutaciones que tienen como

blanco al gen ATP2A2 (también llamado SERCA2b) del 12q23-24, que codifica para la isoforma 2 de la Ca<sup>2+</sup> ATPasa del retículo endoplásmico (RE) de los queratinocitos.<sup>1-2</sup> La alteración de esta enzima resulta en un relleno inadecuado de los depósitos de calcio en el RE, afectando el procesamiento normal de las proteínas. La acumulación de éstas en la organela desencadena respuestas de estrés que llevan al queratinocito a la apoptosis. La depleción de los depósitos de calcio genera a su vez moléculas proapoptóticas (caspasas). El fenómeno de acantólisis es consecuencia de la alteración de proteínas que participan en la adhesión intercelular. Se inicia entre los 6 y 20 años de edad, con pico en la pubertad, y se manifiesta como pápulas firmes de color piel a marrón oscuro, que afectan típicamente áreas seboreicas de cuero cabelludo y rostro, escote e interescapular. Los elementos pueden adquirir una superficie hiperqueratósica o cubrirse de costras parduzcas. En el caso de nuestra paciente, el inicio de la enfermedad fue insidioso: las lesiones que inicialmente se localizaban en zonas acrales y eran asintomáticas luego se presentaron en forma de brote diseminado que excedía la presentación clásica de esta patología. El prurito que acompañaba a las lesiones junto con el ardor son síntomas característicos de la queratosis folicular.<sup>1, 3-4</sup>

Nuestra paciente nunca tuvo alteraciones ungueales típicas como bandas longitudinales rojas y blancas e hiperqueratosis subungueal, aunque sí presentó muescas distales en V. Tampoco se observó compromiso de grandes pliegues, que se describen en la forma clásica de la enfermedad de Darier. El compromiso de mucosa oral presente en el 15% de los pacientes, con pápulas blanquecinas o en patrón de empedrado, tampoco se observó en este caso. La afectación de mucosa esofágica y anogenital es excepcional.<sup>3,5</sup>

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes como la hiperqueratosis y papilomatosis coinciden con todas las biopsias realizadas en este caso. La acantólisis focal y la disqueratosis con presencia de cuerpos redondos y granos en los estratos espinoso y granuloso son patognomónicos. La histopatología cobra especial importancia cuando las lesiones se limitan a manos y pies, ya que permite realizar el diagnóstico diferencial con verrugas vulgares y la acroqueratosis verruciforme de Hopf. A veces es necesario hacer más de una biopsia de estas zonas para observar el fenómeno de acantólisis que sugiere el diagnóstico de enfermedad de Darier.<sup>1</sup>

Existen variantes clínicas descritas en la disqueratosis folicular, entre las que se incluyen la vesiculobullosa, comedónica, acral hemorrágica, localizada lineal, leucodérmica macular y la cornificada.<sup>3</sup>

En la bibliografía consultada encontramos dos casos publicados de enfermedad diseminada en pacientes de sexo masculino con las formas clínicas cornificada y vesiculobullosa.<sup>5-6</sup> Además, en series de casos realizadas en el Reino Unido se incluye un paciente con pápulas cornificadas confluentes en extremidades superiores e inferiores, y otros

tres casos de la variante vesiculobulbosa diseminada.<sup>2,4</sup> En la Argentina hay un caso publicado de disqueratosis folicular diseminada con lesiones papulosas con tendencia a la pustulización secundaria a sobreinfección micótica, y otro caso de la variante vesiculobulbosa diseminada. Ambos pacientes eran adultos de sexo masculino.<sup>7-8</sup> No encontramos datos precisos sobre la prevalencia de la forma diseminada de la enfermedad de Darier.

El tratamiento de estos pacientes incluye medidas generales de higiene, fotoprotección y emoliencia con cremas con urea el 20% y ácido láctico el 12%.<sup>4</sup> Los retinoides sistémicos como el etretinato, acitretina e isotretinoína son de elección en pacientes sin compromiso de pliegues ni formas ampollares, por su acción antiproliferativa, que normaliza la diferenciación epidérmica. Se calcula que el 90% de los pacientes tratados alcanza una mejoría clínica.<sup>3,9</sup> En nuestra paciente decidimos usar isotretinoína por su menor acumulación y vida media, tratándose de una mujer en edad fértil. La respuesta fue rápida y la evolución muy satisfactoria, si se considera que lleva 12 meses de seguimiento sin recidiva. Como terapia alternativa para formas localizadas leves, o cuando se presentan impedimentos para el tratamiento sistémico, el ácido retinoico en forma tópica es el más efectivo. El tazarotene y el adapalene son mejor tolerados, y otras alternativas son el 5-fluorouracilo y el calcipotriol, aunque no hay estudios suficientes que respalden la efectividad de esta terapéutica. El tratamiento ablativo con láser CO<sub>2</sub> o el YAG de Erblio es la opción quirúrgica actual para lesiones recalcitrantes en áreas intertriginosas.<sup>3</sup>

## Bibliografía

1. Hohl D, Mauro T, Görög J.P. Enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey, en Bologna J, Jorizzo J.R., Rapini R. P., *Dermatología*, Elsevier, España, 2004, 823-823.
2. Ruiz-Pérez V.L., Carter S.A., Healy E., Todd C. *et al.* ATP2A2 mutations in Darier's disease: variant cutaneous phenotypes are associated with

missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class, *Hum. Mol. Genet.*, 1999, 8: 1621-1630.

3. Cooper S.M., Burge S.M. Darier's Disease, Epidemiology, Pathophysiology, and Management, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003, 4: 97-105.
4. 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.
5. Robae AA., Hamadah I.R., Khuroo S., Alfadley A. Extensive Darier's disease with esophageal involvement, *Int. J. Dermatol.*, 2004, 43: 835-839.
6. Okada E., Nagai Y., Motegei S., Tamura A. *et al.* Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infections, *Acta Derm. Venereol.*, 2009, 89: 408-409.
7. Mangiaterra M., Giusiano G., Miranda O., Gorodner O.Z. Enfermedad de Darier y pitiriasis versicolor, *Rev. Argent. Micol.*, 1997, 20: 41-45.
8. Sierra R., Vázquez C., Flores L.A., Graso R. Enfermedad de Darier, ampollar, *Rev. Argent. Dermatol.*, 1978, 59: 236-237.
9. Zeglouli F., Zaraq I., Faza B., Houimli S. *et al.* Dyskeratosis follicularis disease: case report and review of the literature, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2005, 19: 114-117.



**Foto 4.** Múltiples pápulas hiperqueratósicas persistentes en dorso de mano y pequeñas muescas en V en uña de 5° dedo de la mano derecha.

## PERLAS DERMATOLÓGICAS

### Parvovirus B19 DNA, ¿agente patógeno?

Bonvicini F., La Placa M., Manaresi E., Gallinella G., *et al.* Parvovirus B19 DNA is commonly harboured in human skin, *Dermatology*, 2010, 220: 138.

El parvovirus B19 es el agente etiológico del eritema infeccioso (quinta enfermedad). También ha sido identificado en el síndrome guantes-medias, dermatomiositis, urticaria crónica, púrpura de Henoch-Schönlein, esclerosis sistémica, pitiriasis liquenoide, psoriasis y Behcet. Mediante PCR el virus se encontró en 11/38 casos de pitiriasis liquenoide, así como en piel sana de pacientes jóvenes con distintas patologías, sugiriendo que la persistencia viral es común después de una infección primaria.

### Histamina en dermatitis seborreica.

Kerr K., Schwartz J.R., Filoon Th., Fierno A. *et al.* Scalp stratum corneum histamine levels: novel sampling method reveals association with itch resolution in dranduff/seborrhoic dermatitis treatment, *Acta dermatovenerol.*, 2011, 91: 404.

Caspa y dermatitis seborreica pueden estar acompañadas por un prurito intenso y persistente. Se analizaron dos grupos de pacientes, antes y después de un tratamiento con zinc piritiona. Los niveles de histamina fueron investigados antes y a las 3 semanas de tratamiento. Dichos niveles se redujeron significativamente, así como la intensidad del prurito. Ello sugiere que la histamina en piel participa en el prurito de las dos afecciones.

### Nevos melanocíticos persistentes.

Sommer L.L., Barcia S.M., Clarke L.E., Heim K.F. Persistent melanocytic nevi: a review and analysis of 205 cases, *J. Cut. Path.*, 2011, 38: 503.

La recurrencia o persistencia de nevos melanocíticos extirpados fue analizada en 180 pacientes con 205 nevos persistentes. La biopsia original fue examinada en 108 casos. Hubo mayor preponderancia en mujeres. La conclusión es que la extirpación debe ser más extensa y profunda en los nevos displásicos y los localizados en el dorso para prevenir recurrencias.



**Alberto Woscoff**