

# Enfermedad de Darier

## Darier's Disease

Lucas Ponti,<sup>1</sup> Daniela S. Peroni,<sup>1</sup> Maricel Nogales,<sup>2</sup> Andrea B Cervini,<sup>3</sup> Marcela Bocián,<sup>3</sup> Amelia Laterza<sup>4</sup> y Adrián M. Pierini<sup>5</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Darier es un desorden de herencia autosómica dominante infrecuente, caracterizado por pápulas foliculares y perifoliculares y placas queratósicas distribuidas en áreas seborreicas que generalmente se manifiesta en la adolescencia. Se acompaña, además, de compromiso ungueal y mucoso.

Se presentan tres pacientes con un cuadro clínico e histopatológico compatible con enfermedad de Darier evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre agosto de 1988 y mayo de 2010.

La media de las edades al momento del diagnóstico fue de 11,33 años. La totalidad de los pacientes presentó manifestaciones cutáneas y ungueales características de la enfermedad. El 100% de los pacientes recibió tratamiento con emolientes, y a dos de ellos se les asoció retinoides tópicos, ácido láctico y/o urea. Es importante recordar que ante un paciente con estas características clínicas debe sospecharse esta enfermedad para poder instaurar un tratamiento oportuno (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 457-460).

### Palabras clave:

*enfermedad de Darier, queratosis folicular, infancia.*

### ABSTRACT

Darier's disease is a rare autosomic dominant genodermatosis characterized by hyperkeratotic, follicular and perifollicular papules and plaques, often with seborrheic distribution, usually beginning in adolescence. The lesions may involve nails and mucous membranes.

The purpose of this work is to communicate three patients with this disorder who were evaluated in our Department from August, 1988 to May, 2010.

The average age at diagnosis was 11.33 years, and all the patients had skin and nail involvement.

All of our patients were treated with emollients; on two of them lactic acid, topical retinoids and / or urea were associated.

It is important to remember that these clinical features should lead to the suspicion of this disease, in order to establish an appropriate treatment (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 457-460).

### Keywords:

*Darier's disease. follicular keratosis. childhood.*

Fecha de recepción: 20/06/2011 | Fecha de aprobación: 26/08/2011

## Introducción

La enfermedad de Darier es una genodermatosis poco frecuente, de herencia autosómica dominante caracterizada por una queratinización alterada de la piel, uñas y mucosas, y por una pérdida de adhesión entre las células de la epidermis. Clínicamente se identifica por pápulas hiperqueratósicas eritemato-parduzcas localizadas principalmente en áreas seborreicas acompañadas de queratosis punctata palmo-plantar, distrofia ungueal característica y compromiso mucoso.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas e histológicas de los pacientes con esta enfermedad, así como también especificar los tratamientos instaurados y la respuesta a los mismos.

<sup>1</sup> Médico, 2º año carrera de Especialistas en Dermatología Pediátrica, UBA

<sup>2</sup> Jefa de residentes, Servicio de Dermatología Pediátrica

<sup>3</sup> Médica asistente, Servicio de Dermatología Pediátrica

<sup>4</sup> Médica anatomopatóloga, Servicio de Dermatología Pediátrica

<sup>5</sup> Jefe del Servicio de Dermatología Pediátrica

Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Combate de los Pozos 1881, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Lucas Ponti, Godoy Cruz 2828, 7º C (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. lucasponti@hotmail.com



**Foto 1.** Pápulas eritematosas, costrosas, foliculares, localizadas en región dorsal confluyen y forman placas.

## Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 10 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Consultó por presentar desde los 3 años de edad pápulas foliculares y placas parduzcas, de aspecto seborreico, distribuidas en cara, cuello, región preesternal y dorso superior, queratodermia palmoplantar y pápulas eritematosas aplanadas en dorso de manos que empeoraban en verano (fotos 1 y 2). En algunas de las uñas de las manos y pies se observaron estriaciones longitudinales rojas y melladura en “V” del borde distal de las mismas e hiperqueratosis subungueal de ambos hallux. El estudio histopatológico informó hiperqueratosis y paraqueratosis por sectores; lagunas acantolíticas suprabasales focales y cuerpos redondos en la capa granulosa. Se indicó humectación con crema con vitamina A y fotoprotección. No concurrió a nuevos controles.

## Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 11 años de edad. Antecedentes personales: retraso madurativo y epilepsia en tratamiento con ácido valproico y fenobarbital. Antecedentes familiares: padre, abuelo, tíos y primos paternos con lesiones cutáneas similares. Consultó por presentar pápulas foliculares con tapones queratósicos, pruriginosas en región interescapular, paravertebral, cuello y parte superior de tronco de varios años de evolución, las cuales empeoraban en verano. En dorso de manos se distinguieron pápulas planas que conformaban un empedrado; en las uñas de las manos y pies, hiperqueratosis subungueal, estriaciones longitudinales rojas y blancas con melladura en “V” del borde libre de las mismas (foto 3). El estudio histopatológico informó (00-1989): queratinocitos disqueratósicos en la epidermis superior; en la capa basal, cuerpos redondos y una columna de hiperqueratosis densa. Se indicó tratamiento con cremas emolientes con ácido láctico al 12% y ácido retinoico al 0,025% y fotoprotección con remisión parcial de sus lesiones.

## Caso 3

Paciente de sexo masculino, de 13 años de edad. Antecedentes personales: retraso madurativo, problemas de conducta y neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Antecedentes familiares: padre con lesiones cutáneas similares, compatibles con enfermedad de Darier. Al examen dermatológico se observaron múltiples máculas ( $n^{\circ} > 6$ ) café con leche congénitas y adquiridas generalizadas y efeloides axilares compatibles con NF1. Además, presentó pápulas foliculares y perifoliculares de color piel, ubicadas en cuello, axilas, región laterotorácica e hipogastrio, queratodermia palmoplantar y estrías longitudinales y escotaduras en “V” en uñas de manos y pies (foto 4). Las lesiones empeoraban durante el verano y eran intensamente pruriginosas. El estudio histopatológico informó epidermis con hiperqueratosis y un pequeño foco con cuerpos redondos acidófilos dispersos en el estrato superficial (foto 5).

**Foto 2.** Pápulas eritematosas en región frontal.

Inició tratamiento con cremas emolientes con ácido láctico al 12%, ácido retinoico al 0,025% y urea al 20% con mejoría parcial de sus lesiones y recaídas durante los 4 años de seguimiento.

## Comentarios

La enfermedad de Darier, también conocida como disqueratosis folicular, fue descrita por primera vez en 1889 por Darier y White. Tiene un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. El 50% de nuestros pacientes presentó antecedentes familiares. La causa de esta enfermedad es la mutación del gen ATP2A2 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24,1) que codifica a la isoforma 2 de bomba ATPasa calcio (SERCA2) del retículo sarcoplásmico, responsable de la regulación de las señales de calcio dependientes. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de esta bomba interfiere con la formación de uniones intercelulares y la adhesión celular. Sin embargo, no está totalmente dilucidado aún el mecanismo por el cual la pérdida de la función de la SERCA 2 da origen a la enfermedad.<sup>1-7</sup>

La enfermedad de Darier se manifiesta entre la primera o segunda década de la vida, con un pico de aparición en la pubertad, sin predominio de sexo. En nuestro trabajo, el 100% de los pacientes se encontraba en la segunda década, con una media de 11,33 años al momento del diagnóstico. La distribución de sexos fue a predominio masculino (2:1). 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, localizadas predominantemente en áreas seboreicas, aunque pueden ubicarse en cualquier sector del cuerpo. Las lesiones a veces confluyen, especialmente en los pliegues, formando placas hipertroóficas, verrugosas y malolientes como consecuencia de la sobreinfección bacteriana. En el dorso de las manos y pies aparecen pápulas aplanadas. En las palmas y plantas se observa queratodermia punctata o difusa.<sup>2,8-10</sup>

En nuestra casuística, el 100% de los pacientes presentó las pápulas foliculares y perifoliculares localizadas por orden de frecuencia, en tronco y cuello (100%); cara (25%); axilas e ingles (25%). En el 75% de ellos se acompañaban de lesiones en el dorso de manos y pies y el 75% tenía compromiso de palmas y plantas.

Es característica la presencia de escamocostras gruesas y grasosas en el cuero cabelludo y excepcionalmente se observa alopecia cicatrizal secundaria. Estos datos no han podido ser corroborados en nuestro trabajo, ya que este signo no se constató en ninguno de los pacientes. La afección ungueal, que puede llegar a estar presente en el 60% de los pacientes, se manifiesta por estriaciones longitudinales rojizas y/o blancas, hiperqueratosis subungueal dolorosa, adelgazamiento de la placa ungueal con melladura en "V" del borde distal y hemorragias subungueales.<sup>1-7</sup> En nuestra experiencia, el compromiso ungueal se presentó con una frecuencia mayor a la publicada en otras revisiones, dado que el 100% de nuestros pacientes tuvo compromiso ungueal.



**Foto 3.** Estriación longitudinal roja, hiperqueratosis subungueal y melladura en "V" del borde libre de la uña.

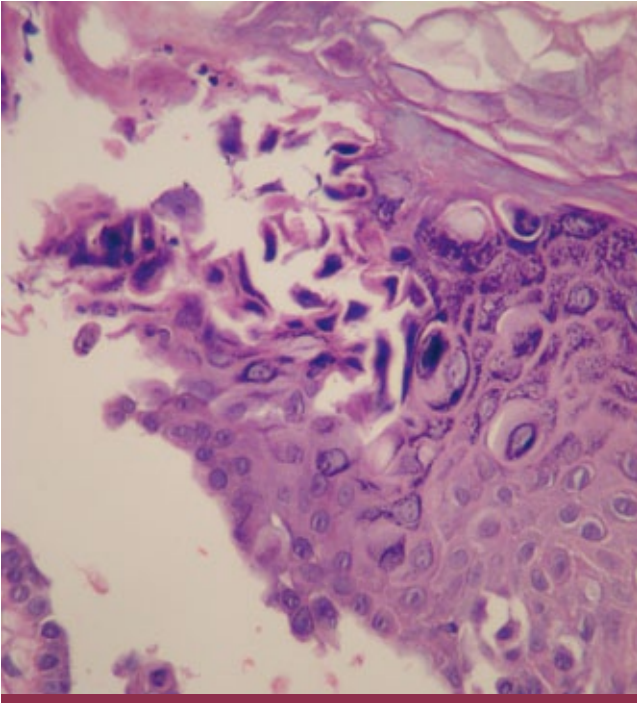


**Foto 4.** Pápulas parduzcas en región cervical.

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, ocasionalmente hipertrofia gingival. Se ha descrito también compromiso de la mucosa faríngea, laríngea, esofágica y anogenital.<sup>1,4,8-11</sup> Cabe destacar que el compromiso ungueal y/o mucoso puede ser la única manifestación presente en la infancia.<sup>1,4,10</sup>

Se han registrado asociaciones con obstrucción de glándulas salivales, agenesia renal y testicular, quistes óseos y desórdenes neuropsiquiátricos tales como depresión, psicosis, epilepsia, retardo mental y encefalopatía.<sup>1,8-10</sup> Esto coincide parcialmente con nuestra experiencia, ya que de los tres pacientes dos presentaron asociaciones con otras enfermedades: retraso madurativo, uno de los cuales tenía además neurofibromatosis tipo 1. Sólo uno de los pacientes presentó epilepsia.

Esta patología frecuentemente empeora en verano, frente a la exposición a radiaciones ultravioletas (característica que pudimos observar en la totalidad de nuestros pacientes), así como también por traumatismos e infecciones bacterianas y víricas, especialmente por herpes simple.<sup>2, 8-9</sup> La histopa-



**Foto 5.** (PAS 25x) Epidermis con hiperqueratosis y un pequeño foco con cuerpos redondos acidófilos dispersos en el estrato superficial.

tología de la enfermedad de Darier es característica: en la epidermis se observa disqueratosis que lleva a la formación de cuerpos redondos y granos, acantólisis suprabasal que determina hendiduras y proliferaciones de papilas tapizadas por una sola capa de células basales, ascendentes e irregulares en el interior de las mismas. También se observa hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. La dermis muestra un infiltrado inflamatorio crónico.<sup>12</sup> Todos nuestros pacientes presentaron las características histopatológicas mencionadas. El tratamiento puede ser local, sistémico, quirúrgico o combinado.<sup>2, 8-10</sup>

Respecto del tratamiento local, pueden utilizarse cremas humectantes y emolientes con urea o ácido láctico para disminuir la hiperqueratosis y descamación. La colonización bacteriana puede controlarse con limpieza de las lesiones con antisépticos y/o antibióticos tópicos, aunque en casos severos se requieren antibióticos sistémicos. Los retinoides tópicos son efectivos aunque muy irritantes, por lo que se deben utilizar con precaución.<sup>2, 8-10</sup>

Es importante instruir a los pacientes acerca de la necesidad de evitar la exposición solar, el calor o la sudoración excesiva para prevenir posibles exacerbaciones. La totalidad de nuestros pacientes recibió como primera línea terapéutica cremas emolientes y al 75% de ellos se les indicó urea o ácido láctico en forma asociada con regular respuesta. Sólo dos pacientes fueron tratados con ácido retinoico al 0,025%, con remisión parcial de las lesiones.

El tratamiento sistémico se basa en el uso de los retinoides orales.<sup>1-8</sup> Las recurrencias de las lesiones luego de suspendido el tratamiento son habituales. Se desaconseja su uso permanente dados los efectos colaterales.<sup>10</sup> También se ha descrito

el uso de corticoides y ciclosporina por vía sistémica, con resultados poco favorables.<sup>1-5,9</sup> En forma excepcional, se puede utilizar electrocoagulación, cirugía y/o láser.<sup>13</sup> Ninguno de estos tratamientos fue puesto en práctica en nuestros pacientes.

## Conclusiones

La enfermedad de Darier es una patología infrecuente que generalmente se manifiesta en la adolescencia. Observamos que en nuestros pacientes el tronco y el cuello fueron las áreas mayormente afectadas y que el compromiso ungueal estuvo presente en el 100% de los casos. Las enfermedades asociadas en nuestros pacientes fueron retraso madurativo, neurofibromatosis tipo 1 y epilepsia.

Es importante recordar que ante un paciente con estas características clínicas debe sospecharse esta enfermedad para poder instaurar un tratamiento oportuno.

## Bibliografía

1. Goldsmith L.S., Baden H.P. Darier-White disease (keratosis follicularis) and acrokeratosis verruciformis, en Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F. et al., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th edition, New York, McGraw-Hill, 2003: 523-600.
2. 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*, Edinburgo, Mosby, 2003: 823-828.
3. Kim C., Fangman W. Keratosis follicularis (Darier-White Disease), with an unusual palmoplantar keratoderma [en línea], *Dermatol. Online J.* 2007, 27; 13:7.
4. Sánchez Gómez A. Enfermedad de Darier, en Larralde de Luna M., González A.C., Schroh R.O., *Dermatología pediátrica*, 2° ed., Ed. Journal, Buenos Aires, 2010: 157- 158.
5. Godic A., Korošec B., Miljković J., Kansky A. et al. Four novel ATP2A2 mutations in Slovenian patients with Darier disease, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 62.
6. Neira M.F., Di Noto L.L., Chiovino L., Sánchez G. et al. Enfermedad de Darier palmoplantar, *Dermatol. Argent.*, 2010, 60: 63-66.
7. Ramos L., Jaén M., Hidalgo Parra I., Kowalczyk A. et al. Enfermedad de Darier, variedad segmentaria vs. nevo epidérmico disqueratósico acantolítico, *Dermatol. Argent.*, 2003, 53: 175-178.
8. Pueyo S. Otras enfermedades con trastornos de la queratinización, en Pueyo S., Massimo J., *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*, 1ª edición, Artes Gráficas Buscki, Bs. As, 1999, 350-355.
9. Paller A.S., Mancini A.J. Hereditary Disorders of Cornification, en Hurwitz: *Clinical pediatric dermatology* 3<sup>rd</sup> edition, Elsevier Saunders, 2006, 119-120.
10. Burge S.M., Wilkinson I.D. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27: 40-50.
11. Cardoso C.L., Freitas P., Taveira L.A.A., Consolaro A. Darier disease: case report with oral manifestations, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 2006, 11: 404-406.
12. Johnson B., Honig P. Enfermedades congénitas (genodermatosis). Lever W. Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*, 8ª edición, Intermédica, Buenos Aires, 1999: 125-127.
13. Tracy M.K., Bahar F.F., Goldberg L.H., Friedman P.M. Treatment of Darier's Disease Using a 1,550-nm Erbium-Doped Fiber Laser, *J. Cutan. Pathol.*, 2009, 36: 1001-1004.