

# Enfermedad de Darier. Presentación de un caso de diagnóstico tardío

## Darier's Disease. A Case Report Belatedly Diagnosed

Luis García-Valdés,<sup>1</sup> Juan José Salazar,<sup>2</sup> Gloria León-Quintero,<sup>2</sup> María Elisa Vega-Memije<sup>3</sup> y Roberto Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, León, Guanajuato

<sup>2</sup> Dermatólogo, práctica privada, Irapuato, Guanajuato

<sup>3</sup> Dermatopatólogo, Servicio de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

<sup>4</sup> Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

### RESUMEN

La enfermedad de Darier, también conocida como disqueratosis folicular, es una genodermatosis hereditaria autosómica dominante caracterizada por pápulas hiperqueratósicas en las regiones sebóreas, anomalías en las uñas y cambios en la mucosa bucal. Histológicamente, las lesiones muestran hendiduras suprabasales con células acantolíticas y disqueratósicas. Presentamos el caso de una paciente de 24 años de edad con características clínicas dermatoscópicas e histológicas típicas.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Darier, genodermatosis, acantolisis, células disqueratósicas.

### ABSTRACT

Darier's disease, is also known as follicular dyskeratosis, is an autosomal dominant inherited genodermatosis, characterized by hyperkeratotic papules in seborrheic regions, nails abnormalities, and changes in the oral mucosa. Histologically, the lesions show suprabasal clefts with acantholytic and dyskeratotic cells. We present the case of a 24-year-old patient with typical dermoscopic and histological clinical characteristics.

**KEYWORDS:** Darier's disease, genodermatosis, acantholysis, dyskeratotic cells.

### Introducción

La enfermedad de Darier representa una de las genodermatosis más frecuentes en nuestro medio, consiste en un trastorno de la queratinización que afecta principalmente la piel y, en menor medida, la mucosa bucal. En muchas ocasiones se diagnostica hasta la adolescencia, que es el pico de incidencia, o en un examen dental de rutina. Esta enfermedad tiene una prevalencia variable a nivel mundial.

La enfermedad de Darier fue descrita por primera vez por el príncipe Marrow en 1886, y simultáneamente por Darier y White en 1889, de forma independiente. Reens-tier describió el primer informe de manifestaciones de la mucosa en 1917.<sup>1</sup>

### Caso clínico

Paciente femenino de 24 años de edad, sin antecedentes heredo-familiares ni patológicos de importancia, ginecológicos con menarca a los 10 años, eumenorreica y sin embarazos. Acudió a consulta por una dermatosis dis-

eminada en las caras laterales del cuello y las axilas, constituida por numerosas pápulas foliculares, milimétricas y eritematosas, con superficie áspera, otras son planas y de color marrón, se encuentran aisladas y confluyen formando placas. En algunas uñas de las manos hay estrías longitudinales. Refiere haber iniciado con las lesiones a los 13 años de edad (figura 1).

En la dermatoscopia de las pápulas del cuello se muestran lesiones redondeadas de color café rodeadas por un halo blanco, en la axila las pápulas poligonales revelan glóbulos centrales de color marrón sobre un fondo rosado y la onicoscopia muestra bandas longitudinales y discreta onicolisis (figura 2 a-c).

El estudio histológico mostró una lesión de piel con hiperortoqueratosis, papilomatosis y acantosis irregular con fusión de los procesos interpapilares, e hiperpigmentación de las células de la capa basal. En un área de la epidermis se observó una depresión crateriforme con un tapón de hiperortoqueratosis, hipergranulosis marcada

### CORRESPONDENCIA

Roberto Arenas ■ rarenas98@hotmail.com ■ Teléfono: 66 7426 4726  
Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México



Figura 1. Lesiones en el cuello y la axila izquierda.

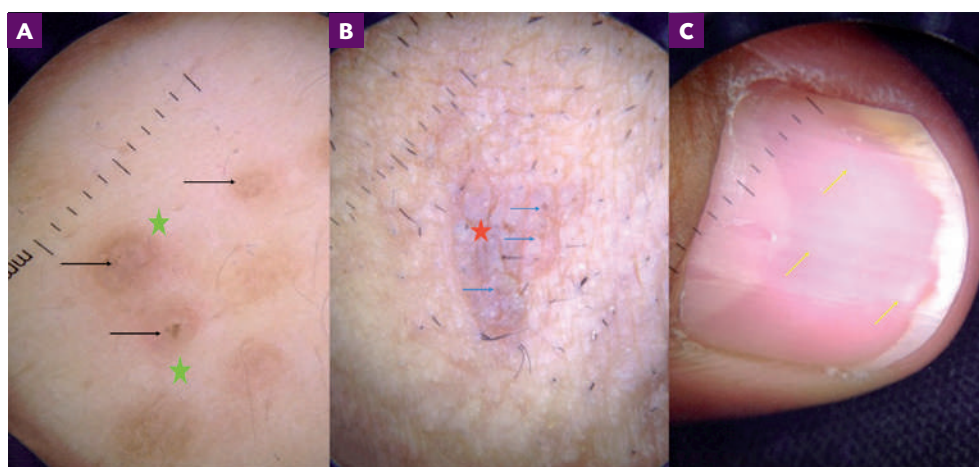


Figura 2. En la dermatoscopia se observa: a) las pápulas del cuello muestran áreas redondeadas de color café (flechas negras) redondeadas por un halo blanco (estrella verde); b) en la axila las pápulas poligonales revelan glóbulos centrales de color marrón (flecha azul) sobre un fondo rosado (estrella roja); y c) la onicoscopia muestra bandas longitudinales (flechas amarillas) y onicólisis discreta.

con macrogránulos de queratohialina, queratinocitos disqueratósicos, y por debajo en el estrato espinoso, queratinocitos acantolíticos (figura 3 a y b). El diagnóstico es compatible con enfermedad de Darier. Inicialmente la paciente fue tratada con adapaleno al 0.1%, sin embargo, al tener poca mejoría a los dos meses, se cambió el tratamiento a crema de urea 20% y tretinoína 0.025% en días alternos, con los que mostró mejoría clínica (figura 4).

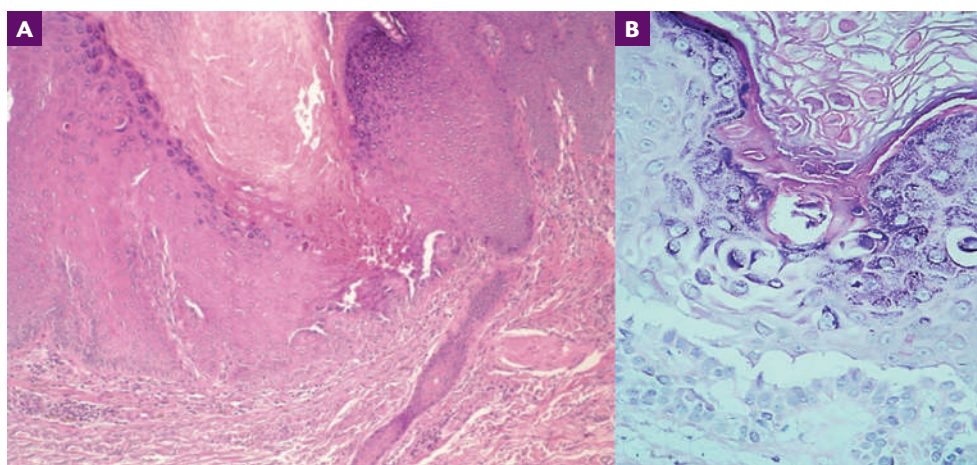
### Discusión

La enfermedad de Darier también se conoce como disqueratosis folicular, es una genodermatosis autosó-

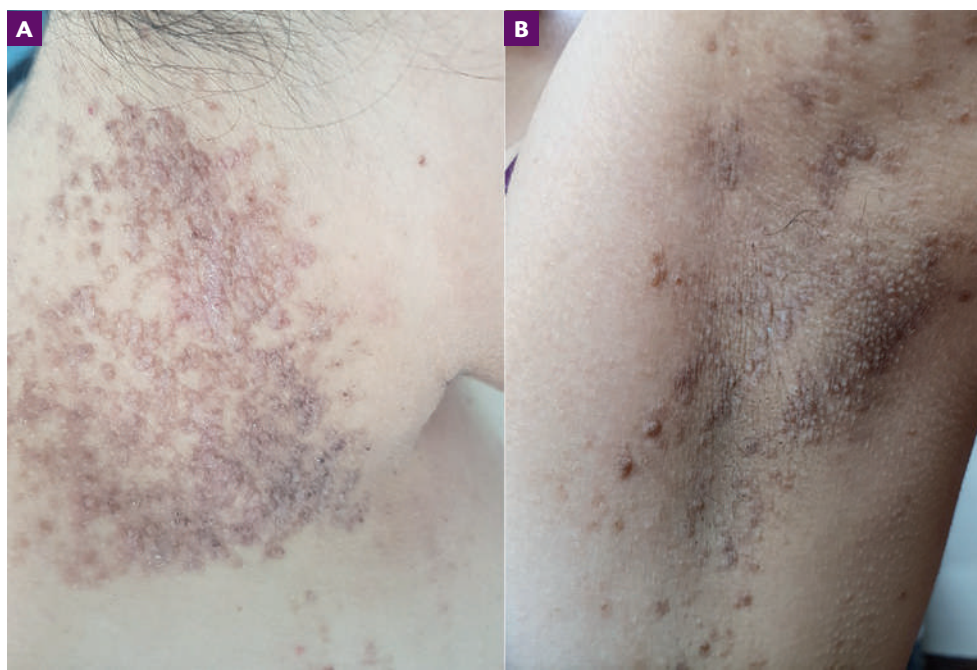
mica dominante con alta penetrancia y expresividad variable.

Es causada por mutaciones del gen ATP2A2 que codifica la isoforma 2 de ATPasa del retículo sarco/endoplásmico  $\text{Ca}^{2+}$ , lo cual altera la síntesis de proteínas desmosomales provocando la acantólisis y la subsecuente expresión anormal de citoqueratina, lo que hace al queratinocito propenso a la imagen clásica histológica de disqueratosis y acantólisis<sup>2</sup> con mutaciones esporádicas que ocurren en hasta dos tercios de los casos.<sup>3</sup>

Los datos epidemiológicos muestran que es el trastorno folicular más común en niños, pero parece haber gran-



**Figura 3.** a) Imagen histológica con una lesión de piel con hiperortoqueratosis, papilomatosis y acantosis irregular con fusión de los procesos interpapilares, e hiperpigmentación de las células de la capa basal, por arriba de las cuales se observan unas hendiduras (H-E 20x); b) en acercamiento se observa una depresión crateriforme con un tapón de hiperortoqueratosis, queratinocitos disqueratóticos que corresponden a granos (eosinófilos), hipergranulosis marcada con macrogránulos de queratohialina con formación de cuerpos redondos (basófilos) y por debajo en el estrato espinoso y por arriba de la capa basal formación de una hendidura con queratinocitos acantolíticos (H-E 60x).



**Figura 4.** Foto de control de tratamiento con urea y tretinoína.

des fluctuaciones en las tasas de prevalencia, desde uno en 30 mil hasta uno en 100 mil individuos.<sup>3</sup> En México la prevalencia es de 3.7%, como se describió en un estudio retrospectivo de 20 años en 5 250 menores de 18 años.<sup>4</sup>

Se manifiesta clínicamente por pápulas hiperqueratósicas que dan un aspecto a la piel rojiza, queratósica y grasosa. Afectan en especial las áreas seboreicas de la cabeza, el cuello y el tórax, y en menor frecuencia los pliegues submamarios y las manos, en 70% de los casos co-

mienzan entre los seis y 20 años de edad, con un pico en la adolescencia. Las uñas muestran bandas longitudinales blancas y rojas, con una muesca en forma de “V” dando imagen de “sandwich”, que se considera un signo patognomónico de enfermedad de Darier. Con menor frecuencia se afecta la mucosa oral con pápulas blancas con depresión central, y se han informado casos con afección en el esófago y el ano. La mayoría de los pacientes presentan prurito de intensidad variable, en caso de lesiones



abundantes éstas presentan mal olor, además de aspecto antiestético, lo que conlleva a un aislamiento social.<sup>5</sup>

La paciente de nuestro caso no mencionó que tuviera la dermatosis en la infancia, es posible que las manifestaciones no existieran o fueran mínimas, por lo que queda la duda de si es de aparición o diagnóstico tardío o de manifestaciones oligosintomáticas.

La dermatoscopia complementa el diagnóstico al visualizar estructuras poligonales o redondas de color marrón (que corresponden a la hiperqueratosis y la melanina) y el halo blanquecino circundante (correspondiente a la acantosis). Con variaciones en fototipos oscuros se aprecia un fondo homogéneo rosado, patrones vasculares y escamas blanquecinas.<sup>6</sup>

Otra opción de diagnóstico no invasiva es la microscopía confocal de reflectancia, en cuyos reportes de casos mencionan que son constantes los siguientes hallazgos: paraqueratosis e hiperqueratosis, patrón de panal de abeja desordenado, acantólisis suprabasal con disqueratosis pronunciada y numerosos cuerpos brillantes y granos adyacentes, que muestran afección a los anexos, así como papilas tortuosas y dilatadas en la unión dermoepidérmica.<sup>7</sup>

En la dermatopatología se caracteriza por acantólisis suprabasal y disqueratosis; esta última es el resultado de la apoptosis de los queratinocitos y se caracteriza por la condensación nuclear y la acumulación de queratina perinuclear formando cuerpos redondos y granos.

La enfermedad de Darier parece estar más relacionada con implicaciones cosméticas y estéticas que funcionales, ya que es una dermatosis crónica y benigna. El tratamiento se debe iniciar con medidas generales para evitar la irritación, utilizar ropa de algodón, uso de antisépticos y aumento de aseo en la piel para reducir el mal olor.

Los medicamentos tópicos son la base del tratamiento, en primer lugar están los retinoides tópicos, ya que han mostrado una leve efectividad en el tratamiento, así como los esteroides tópicos, aunque en dos estudios de cohorte prospectivos se menciona que no los encontraron útiles. Otra opción, menos efectiva, es el uso de ácido láctico al 10% o ácido salicílico solos o en combinación con urea, la cual muestra menos efectos adversos.<sup>8</sup> Los retinoides orales disminuyen la hiperqueratosis, suavizan las pápulas, reducen el olor y producen una mejoría clínica significativa, pero se requiere tratamiento de mantenimiento.<sup>9</sup>

El uso del láser, así como tratamientos invasivos como dermoabrasión, electrocirugía y escisión quirúrgica son controvertidos, ya que ninguno de éstos se ha evaluado en ensayos clínicos. Sin embargo, pueden ser beneficiosos en algunos pacientes. La recurrencia de las lesiones después de la escisión es común.<sup>10</sup>

Con respecto al tratamiento con láser, todos los reportes de casos indican buenos resultados. En un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego simple y comparativo se demostró que el láser fraccionado de dióxido de carbono es efectivo, con resultados en dos sesiones.<sup>11</sup>

En los últimos años se han visto casos de medicamentos causantes de lesiones queratósicas foliculares o *Darier-Like*, entre los más reportados están la ciclosporina en 1%, los inhibidores de cinasa-BRAF, en tratamiento de cáncer colorrectal y melanoma, así como los inhibidores de tirosina-cinasa, como el nilotinib, erlotinib, entre otros. En estos casos se considera una reacción medicamentosa a tratamiento hemato-oncológico de difícil control, y no realmente una enfermedad de Darier, pero con implicación sintomática y cosmética para el paciente.

Independientemente de la gravedad clínica y la opción de tratamiento, el paciente debe recibir asesoramiento genético con información sobre la afección hereditaria y el riesgo de transmisión a la descendencia.

Se debe informar a los pacientes sobre las complicaciones de este trastorno y la atención requerida. El estado emocional en casos más severos debe ser atendido por un psicólogo, por tanto, estos pacientes deben ser tratados por un equipo multidisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prindiville DE y Stern D, Oral manifestations of Darier's disease, *J Oral Surg* 1976; 34:1001-6.
2. Suryawanshi H *et al*, Darier disease: a rare genodermatosis, *J Oral Maxillofac Pathol* 2017; 21:321.
3. Wilder E *et al*, Spectrum of orocutaneous disease associations: genodermatoses and inflammatory conditions, *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(5):809-30.
4. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A *et al*, Common dermatoses in children referred to a specialized pediatric dermatology service in Mexico: A comparative study between two decades. *ISRN Dermatology*, 2012, 1-5.
5. Burge SM *et al*, Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients, *J Am Acad Dermatol* 1992;27(1):40.
6. Adya KA, Inamadar AC y Palit A, Dermoscopy of localized Darier's disease in Fitzpatrick type IV skin, *Indian Dermatol Online J* 2020; 11(2): 298-300.
7. Oliveira A, Coelho de Sousa V, Pimenta R y Leal-Filipe P, Reflectance confocal microscopy in Darier disease: a case series with dermoscopic and histologic correlation, *Skin Res Technol* 2019; 25(3):404-6.
8. Takagi A *et al*, Darier disease, *The Journal of Dermatology* 2016; 43(3): 275-9.
9. Suzuki K, Aoki M y Kawana S, Localized Darier's disease of the scalp: successful treatment with oral etretinate, *Dermatology* 2004; 208(1):83.
10. Ahcan U *et al*, The surgical treatment of hypertrophic intertriginous Darier's disease, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(11):e442.
11. Benmously R, Litaïem N, Hammami H, Badri T y Fenniche S, Significant improvement of Darier's disease with fractional CO<sub>2</sub> laser, *J Cosmet Laser Ther* 2014; 21: 1-9.