

Enfermedad de Darier vesiculoampollosa: descripción de un caso y revisión de la literatura

Vesiculobullous Darier's disease: a case report and review of the literature

R. Rojo España, M^g Arana, A. Jiménez Martínez, E. Cutillas Marco, Mⁿ Coll Puigserver, A. Marquina Vila

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Correspondencia:

C/ La Safor, 12, Puerta 7

46015 Valencia

Tel.: 653 633 543

Fax (Hospital DR. Peset): (34) 961 622 353

e-mail: skystation@hotmail.com

Resumen

Describimos el caso de un varón de 57 años con enfermedad de Darier clásica diagnosticada a los 22 años que coincidente con una bronconeumonía muestra un brote de enfermedad de Darier vesículo-ampollosa. El brote remite con la curación del proceso infeccioso y retinoides sistémicos. Analizamos los posibles desencadenantes de la enfermedad de Darier vesículo-ampollosa en este caso, así como una revisión de todos los descritos hasta ahora en la bibliografía.

(R. Rojo España, M^g Arana, A. Jiménez Martínez, E. Cutillas Marco, Mⁿ Coll Puigserver, A. Marquina Vila. Enfermedad de Darier vesiculoampollosa: descripción de un caso y revisión de la literatura. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(5):194-197)

Palabras clave: Enfermedad de Darier, acantólisis.

Summary

A 57 years-old man with classical Darier's disease diagnosed at 22 years is reported. The patient, coinciding with a bronchopneumonia, shows an outbreak of vesiculo-bullous Darier's disease is reported. It disappears with the healing of the infection and systemic retinoids. We analyze the potential triggers of the vesiculo-bullous variant of Darier's disease, as well as a review of the literature is performed.

Key words: Darier's disease, acantholysis.

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante crónica, con empeoramiento estacional estival, que muestra una prevalencia de 1:50.000-100.000 habitantes. La mutación reside en el gen ATP2A2 (Cromosoma 12q24.1) que codifica la Ca²⁺-ATPasa del retículo sarcoplasmático tipo 2 (SERCA2). Ello condiciona una alteración en el procesamiento de proteínas de unión intercelular responsable de la acantólisis que caracteriza a esta patología. Las manifestaciones clínicas comienzan alrededor de la 2ª década de la vida y consisten en pápulas queratósicas de predominio en regiones seborreicas, sobre todo tronco y cuero cabelludo, con prurito variable, que en ocasiones asocian pápulas planas en el dorso de las manos y pies, estriación ungueal finalizada en muesca en forma de "v" y pápulas blanquecinas en mucosa oral. Existe incremento del

riesgo de infecciones cutáneas, tanto por el virus del herpes simple, con riesgo de producir erupción variceliforme de Kaposi, como por bacterias y hongos que producen lesiones vegetantes y aumentan el mal olor que caracteriza a estos pacientes. Histológicamente está definida por acantólisis suprabasal y disqueratosis, que son la traducción morfológica de la pérdida de adhesión celular y la apoptosis. Responde favorablemente al uso de retinoides tópicos y sistémicos (acitretino e isotretinoína).

Además de la forma clásica o seborreica, existen otras variantes clínicas de la enfermedad descritas: hipertrófica, erosiva, segmentaria, flexural, hemorrágica y ampollosa o vesículo-ampollosa. Ésta última es extremadamente rara, pues hasta la fecha hay descritos en la literatura 11 casos y puede manifestarse con ampollas, vesículas o ambas.



Figura 1. Múltiples pápulas eritematoqueratóticas agrupadas en regiones seborreicas.

Caso clínico

Varón de 57 años de edad, agricultor de profesión, con enfermedad de Darier diagnosticada 35 años antes y sin ningún otro antecedente de interés, consultó durante el mes de mayo porque en las 72 horas previas había iniciado un cuadro clínico de fiebre de hasta 38.5°C, tos seca y aparición de vesículas sobre lesiones previas de enfermedad de Darier. Aunque en ese momento no llevaba medicación alguna, sí tenía historia de brotes de la enfermedad controlados con corticosteroides tópicos y uno de ellos con acitretino sistémico.

Exploraciones física y complementarias

Mostraba múltiples pápulas queratóticas, de base eritematosa, agrupadas y localizadas en región centrotorácica, tercio superior de espalda y flancos (Figura 1). Destacaban en flanco izquierdo vesículas agrupadas, con disposición herpetiforme, tensas, de contenido claro y sin nivel (Figura 2).

Las pruebas complementarias consistieron en una analítica completa que mostró como único hallazgo relevante



Figura 2. Vesículas de contenido claro dispuestas con un patrón herpetiforme.

PCR 82,7 mg/dl y neutrofilia relativa de 73,2% de un total de 6.500 leucocitos/ml. Como estudio de imagen realizamos una radiografía simple de tórax que identificó condensación alveolar en lóbulos inferior derecho y superior derecho.

Los estudios microbiológicos con hemocultivos, gram del esputo y antígenos de legionella y neumococo en orina fueron negativos. Se hizo estudio del contenido de las vesículas con citodiagnóstico de Tzanck y PCR para VHS, VVZ y CMV, todos ellos negativos, y cultivo, que fue positivo para *Staphylococcus aureus*. Además se practicaron serologías de VIH, VVZ y VHS, las cuales resultaron negativas, excepto IgG para VHS con IgM negativa.

La biopsia cutánea demostró la formación de una vesícula intraepidérmica (Figura 3) asociada a acantólisis suprabasal y células disqueratóticas (Figura 4), compatible con enfermedad de Darier, en su variante vesículo-ampollosa.

Diagnóstico

Bronconeumonía + Enfermedad de Darier vesiculoampollosa.

Tratamiento

Se instauró tratamiento con levofloxacino 500 mg al día intravenoso y, tras descartar sobreinfección herpética, 25

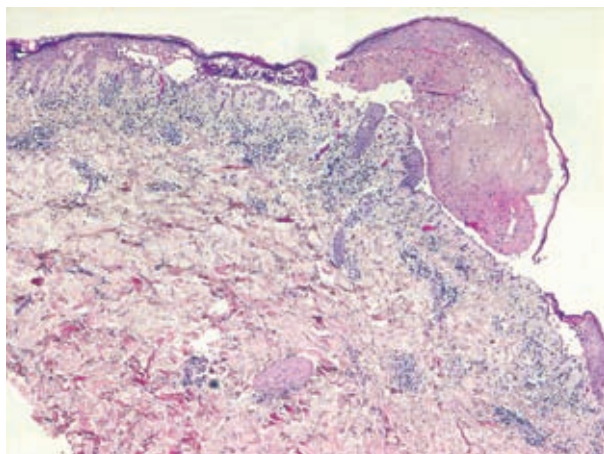


Figura 3. Vesícula intraepidérmica suprabasal de contenido eosinófilo.

mg al día de acitretino vía oral, con remisión de la fiebre y los tos en 5 días y de la clínica cutánea en 2 semanas. El infiltrado pulmonar había disminuido a los 5 días del ingreso y desaparecido por completo en un mes.

Comentario

Ante todo paciente con enfermedad de Darier conocida y que presenta asociadas lesiones de tipo vesículo-ampolloso en un brote hay que descartar que estén causadas por dos complicaciones que pueden llegar a ser graves: la erupción variceliforme de Kaposi y la varicela. En 2006 Abraham et al.[1] describieron un caso de enfermedad de Darier e infección por virus varicela-zóster con afectación localizada. En nuestro caso tratamos al paciente de forma empírica con antibióticos pero hasta no descartar la existencia de estos dos cuadros fue necesario administrar aciclovir intravenoso. El diagnóstico de certeza de la forma vesículo-ampollosa viene dado por los hallazgos histológicos. Los retinoides sistémicos y los corticosteroides tópicos son el tratamiento de elección, aunque hay publicados casos aislados con buena respuesta a prednisolona[2] y metilprednisolona[7] vía oral, sugiriendo en estos artículos que los corticosteroides sistémicos suponen una opción válida de tratamiento si previamente se ha descartado la sobreinfección por el VHS.

Se han descrito en la literatura varios factores que hacen que una enfermedad de Darier clásica pase a mostrar un brote con una variante vesículo-ampollosa, que no sería más que la traducción de la ampliación del tamaño de las lagunas intraepidérmicas presentes en la forma clásica. Uno de estos desencadenantes descritos con mayor frecuencia son el estrés físico, concretamente las intervenciones quirúrgi-

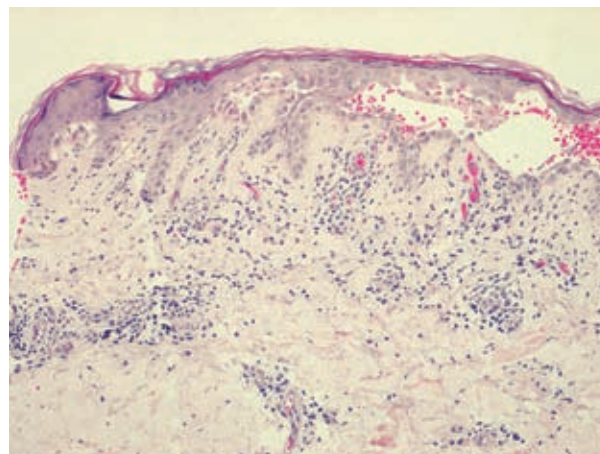


Figura 4. Disqueratosis y acantólisis incrementada formando una ampolla.

cas, como reemplazo articular de rodilla[2], ovariectomía[3] o drenaje quirúrgico de un absceso submandibular[4]. Otra situación reiterativa es la asociación a procesos infecciosos bacterianos, ya sea de origen cutáneo o sistémico[4, 5]. La coexistencia de episodios febriles favorece la sudoración y el aumento de la humedad en zonas cubiertas. Se ha descrito la relación con la luz ultravioleta, apareciendo las lesiones de forma atípica en áreas fotoexpuestas[3]. Es lógico puesto que la enfermedad de Darier se agrava con la exposición solar. Por último, se han publicado tres casos en los que pacientes con la forma clásica de enfermedad de Darier tratados con etretinato de forma mantenida durante 8-10 años han mostrado un brote de enfermedad de Darier vesículo-ampollosa[4, 5, 6]. Se ha demostrado *in vitro* que los retinoides disminuyen la producción de desmosomas e interfieren en la adhesión celular, además de que *in vivo* éstos inducen fragilidad cutánea. Es raro ver estos fenómenos con otro retinoide oral que no sea etretinato[4].

En nuestro caso convergen varios de los desencadenantes descritos, como son la infección (bronconeumonía), sobreinfección de las lesiones cutáneas por *Staphylococcus aureus*, además de fiebre y sudoración con aumento de la humedad coincidente con los descensos de temperatura por el suministro de antipiréticos.

Conclusiones

Ante todo paciente con enfermedad de Darier en el que aparecen lesiones vesículo-ampollosas es necesario descartar infección por virus del herpes simple o varicela-zóster. Además, es conveniente tratar estas dos entidades de forma empírica con antivirales sistémicos si no existen medios de detección rápida de estos agentes: Tzanck o PCR.

Aunque se han descrito varios agentes inductores de esta variante, en la mayor parte de los casos no se puede establecer con total seguridad cuál es la causa ya que con frecuencia suceden varios desencadenantes a la vez, lo que

induce a pensar que la enfermedad de Darier clásica desemboca en un brote de su variante vesículo-ampollosa cuando se da la rara circunstancia de que acontecen simultáneamente varios de éstos factores.

Bibliografía

1. Abraham S, Jones A, Toutous-Trellu L, Kerl-Bullani K, Chavaz P, Saurat JH, Piguat V. Linear Darier disease with herpes zoster superinfection treated successfully by brivudine. *Br J Dermatol* 2006; 154: 365-7.
2. Speight EL. Vesiculobullous Darier's disease responsive to oral prednisolone steroids. *Br J Dermatol* 1998; 139: 934-5.
3. Hori Y, Tsuru N, Niimura M. Bullous Darier's disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 278-9.
4. Telfer NR, Burge SM, Ryan TJ. Vesiculo-bullous Darier's disease. *Br J Dermatol* 1990; 126: 416-7.
5. Colver GB, Gawkrödger DJ. Vesiculo-bullous Darier's disease. *Br J Dermatol* 1992; 126: 416-7.
6. Gebauer K, Holgate C, Navaratnam A. Retinoid-induced haemorrhagic bullae in Darier's disease. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 99-103.
7. Mei S, Amato L, Gallerani I, Perrella E, Caproni M, Palleschi GM, Fabbri P. A case of vesiculobullous Darier's disease associated with bipolar psychiatric disorder. *J Dermatol* 2000; 27: 673-6.