

# Enfermedad de Darier. Presentación de un caso

Dra. Josefa Novales,\* Dra. Myrna Rodríguez,\*\* Dra. Isabel Estrada\*\*\*

## RESUMEN

La enfermedad de Darier-White es una dermatosis que fue descrita en 1889. Es de herencia autosómica dominante y caracterizada por pápulas hiperqueratósicas localizadas en regiones seborreicas y anomalías ungueales. Inicia entre la primera y segunda décadas de la vida. De diagnóstico clínico-patológico y el tratamiento más efectivo son los retinoides orales como la isotretinoína. Se hace revisión acerca de esta enfermedad así como la presentación de un caso.

**Palabras clave:** Enfermedad de Darier.

## ABSTRACT

*Darier-White disease is a dermatosis reported in 1889, is autosomic dominant and is characterized by hiperkeratotic papules localized mainly at seborrheic regions as well as ungueal abnormalities. It commonly begins between the first and the second decades of life. Its diagnosis is made by correlation clinical and histopathological and its treatment is chiefly based on oral retinoids such as isotretinoïn. Its make a revision and present a case.*

**Key words:** Darier's disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier-White, es llamada también disqueratosis folicular, es una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia variable, clínicamente por la presencia de pápulas hiperqueratósicas localizadas principalmente en zonas seborreicas, coexistiendo con anomalías ungueales y en mucosas.

En 1989 Darier y White describieron por primera vez la enfermedad. Darier la denominó "Psorospermosis folicular vegetante" y White "Queratosis folicular".<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Afecta por igual a ambos sexos. Su prevalencia es de 1/100,000. Se calcula una incidencia de 4 nuevos casos por millón de habitantes cada 10 años.

Generalmente inicia entre la primera y segunda décadas de la vida, sin embargo existe un amplio rango de edad de aparición del primer cuadro, que puede ir desde los 4 hasta los 70 años de edad.

Desde el primer caso de enfermedad de Darier publicado en 1906 se han descrito únicamente alrededor de 60 con la forma segmentaria de la enfermedad; esto sólo ha sido en pacientes entre los 10 y 15 años de edad.

La mayoría de los pacientes tienen una historia familiar bastante clara. Aunque un 47% de éstos no tienen un familiar directo con esta enfermedad.

## FISIOPATOLOGÍA

Las características principales en la fisiopatogenia de esta enfermedad son la adhesión intercelular defectuosa de una queratinización epidérmica aberrante. En ésta hay pérdida de desmosomas, rotura de la unión de filamentos intermedios desmosomas-queratina, y conglomerados perinucleares de filamentos intermedios de queratina, lo que sugiere que las moléculas responsables de la adhesión celular como las cadherinas en los desmosomas, las proteínas de la placa desmosómica o las proteínas de los filamentos intermedios pueden estar implicadas en la fisiopatogenia de la enfermedad de Darier. Sin embargo, Sakuntabhai y colaboradores, han descrito recientemente mutaciones en el gen  $ATP_2A_2$  en pacientes con esta enfermedad, se estableció su participación en el mecanismo patogénico por

\* Jefe del Laboratorio de Histopatología CDP.

\*\* Jefe de la Consulta Externa CDP.

\*\*\* Dermatóloga egresada del CDP.

medio de la bomba de calcio dependiente de adenosín trifosfataza. Variaciones de la concentración intracelular de calcio actúan directa o indirectamente en la organización de la placa desmosómica y provoca la acantólisis.<sup>2-5</sup>

Las lesiones pueden ser desencadenadas por la administración de litio por vía oral, fenol o aerosoles con cloruro de etilo.

Las infecciones bacterianas y por el virus del herpes simple son complicaciones frecuentes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se manifiesta por la presencia de numerosas pápulas que confluyen formando placas parduscas de contornos irregulares, fragmentadas con superficie rugosa, seca, costrosa, pruriginosa que confieren a la piel un aspecto sucio y de olor desagradable debido a la maceración y proliferación bacteriana.

La pápula folicular es la lesión elemental característica.

Las lesiones predominan en las regiones seborreicas. Con frecuencia están afectados: Piel cabelluda, frente, orejas, pliegues nasolabiales, tórax, espalda e ingles. Hasta 80% de los pacientes presenta afección de los pliegues de flexión articular con algunas pápulas en las ingles, axilas o pliegues submamario en las mujeres. En menos del 10% la enfermedad de tipo flexural predomina, caracterizándose por la presencia de masas hipertróficas, grandes y verrugosas en la axila, la ingle y a veces periné.<sup>6,7</sup>

En un 95% se observan lesiones en manos. Las lesiones palmares comprenden tres principales: queratosis puntada (80%), fosas palmares (80%), y maculas hemorrágicas (< 10%), esta última muy rara.

Las uñas son frágiles, con una muesca distal en forma de V, este es el signo patognomónico de la enfermedad de Darier. Se pueden observar bandas longitudinales blanquecinas y rojas, así como estrías longitudinales y grietas. Estas lesiones son la clave a la hora de hacer el diagnóstico de la enfermedad.<sup>8</sup> Excepcionalmente se observan hiperqueratosis periungueal y perionixis inflamatoria.

Las lesiones en mucosas se presentan en un 15%, como pápulas blancas con una depresión central localizada en mejillas, paladar blando, duro y encías; se observan como lesiones "en empedrado".

Existe una forma de la enfermedad que se presenta unilateral y focalmente y que representa una expresión poco frecuente de la enfermedad de Darier-White. Se han descrito 2 fenotipos genéticos de este tipo segmen-

tario de la enfermedad: Tipo I, en el cual la piel que rodea la dermatosis circunscrita es normal; y el tipo 2, en el cual se observa una afección segmentaria en combinación con una afección difusa de la piel.<sup>9</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

Los cortes muestran acantólisis con hendiduras suprabasales que se extienden de modo irregular por el estrato espinoso. Queratinización precoz y anormal con formación de células disqueratósicas en cuerpo mucooso (cuerpos redondos) y en el estrato córneo (granos).

Los cuerpos redondos son grandes queratinocitos de núcleo basófilo irregular y a veces picnótico rodeado por un citoplasma fuertemente eosinófilo y vacuolizado, en cambio los granos son pequeños queratinocitos con citoplasma poco abundante que por lo general carecen de núcleo.

También se observa papilomatosis e hiperqueratosis asociada a tapones de queratina dentro de los folículos sebáceos.<sup>10,11</sup>

## INMUNOHISTOQUÍMICA

En las células acantolíticas existe un marcado citoplasmático difuso de las proteínas de la placa desmosómica (desmoplaquina 1, 2 y placoglobina).

Las caderinas desmosómicas (desmogleína y desmocolina) también se expresan en el citoplasma de la mayoría de las células acantolíticas. El aspecto del marcador parece depender del estadio de la acantólisis: Es granuloso cuando las lesiones son precoces y difuso en un estadio más tardío.<sup>12,13</sup>

La dissociación de los sectores intra y extracelulares de las cadherinas desmosómicas y clásicas (E-cadherina), es característico de la enfermedad de Darier.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS

Las enfermedades asociadas son raras. Predominan los trastornos neurológicos: Epilepsia, retraso mental, encefalopatía, atrofia cerebral y manifestaciones psiquiátricas como: Trastornos del humor, depresión, esquizofrenia y psicosis maníaco depresiva.<sup>14</sup>

Las complicaciones, principalmente infecciosas se presentan cuando las lesiones se agravan bruscamente, volviéndose dolorosas. Existe una particular sensibilidad a las infecciones virales y de estas la más grave es la pustulosis varioliforme de Kapoossi-Juliusberg, que a veces se generaliza.

## DIAGNÓSTICO

Es clínico, histopatológico y mediante un buen interrogatorio de la historia familiar que nos oriente a sospechar en la enfermedad de Darier como posibilidad diagnóstica.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>15</sup>

1. Acroqueratosis verruciforme de Hop.
2. Pénfigo familiar benigno o enfermedad de Haley-Haley.
3. Enfermedad de Kyrle.
4. Dermatitis seborreica.
5. Dermatosis acantolítica transitoria (Enfermedad de Grover).
6. Enfermedad de Galli-Galli.

## TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento curativo. Para prevenir las crisis se pueden dar algunos consejos como: Evitar el sol, usar ropa de algodón, aplicar emolientes y evitar la transpiración.

Tópicamenteas: Cremas emolientes, queratolíticas como urea y ácido láctico mejoran la troficiad cutánea y alivian el prurito. Los esteroides tópicos, utilizados por periodos breves pueden servir para controlar el eccema.

Los retinoides tópicos tienden a irritar la piel y aún no se ha demostrado que verdaderamente sean eficaces en esta patología como régimen a largo plazo. Se han descrito casos que responden moderadamente al tratamiento con ácido retinoico, tazaroteno 0.07% (asociado a esteroides tópicos produce mejoría en 6 semanas) y adapeleno 0.1% tópico en gel.<sup>16-19</sup>

En el tratamiento sistémico los retinoides orales: acitretina se prescribe a razón de 0.25 a 0.5 mg/kg/día (dosis inicial) y la isotretinoína es utilizada en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. Ambas parecen tener eficacia semejante, el beneficio es máximo al cabo de 2 a 3 meses.

Sin embargo, la frecuencia de los efectos secundarios que a menudo es proporcional a la dosis puede limitar el uso de los retinoides.<sup>20</sup>

Quirúrgicamente existen pocas descripciones de mejoría sintomáticas y cosmética en la queratosis folicular mediante procedimientos quirúrgicos, se incluyen dos pacientes en quienes se utilizó la electrocirugía.<sup>21,22</sup>

Recientemente han reportado el éxito de la mamoplastia de reducción en mujeres con enfermedad de Darier inflamatoria severa en regiones inframamarias.<sup>23</sup>

Otros tratamientos; El láser YAG que remueve de manera efectiva las lesiones características de esta

enfermedad, sobre todo en casos resistentes a los tratamientos de primera elección.<sup>24</sup>

## COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Existen complicaciones leves y graves. Las primeras constituyen una susceptibilidad ligeramente mayor al resto de la población de presentar infecciones cutáneas por el virus del herpes simple, posvirus y algunas bacterias. Las graves incluyen su indiscutible asociación con padecimientos como retinitis pigmentosa, quistes óseos, agenesia renal, agenesia testicular y enfermedad tiroidea autoinmune.

El curso de la enfermedad de Darier fluctúa en el tiempo, ésta es una enfermedad crónica y no curable que como tal debe darse a conocer al paciente.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 24 años de edad originario y residente de México, Distrito Federal. Desempleado, que presenta una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades. De cabeza afecta cara y piel cabelluda, de tronco afecta tórax anterior y posterior en su tercio superior y de extremidades afecta dorso de manos y palmas. Constituida por pápulas milimétricas, queratósicas, del color de la piel (*Figuras 1 y 2*).

Al interrogatorio el paciente refiere que desde los 5 años de edad presenta "granitos", los cuales se han ido acentuando.

Antecedentes heredofamiliares sin importancia para el padecimiento actual.

Antecedentes de drogadicción y prostitución homosexual.

Se hace diagnóstico clínico presuntivo de: Epidermodisplasia verruciforme.

Se realiza biopsia incisional de una de las lesiones la cual fue descrita: Epidermis hiperqueratósica ortoqueratósica, con tapones córneos, así como cuerpos redondos a nivel de la granulosa, acantosis irregular leve donde se observan hendiduras y en el interior granos. Diagnóstico definitivo: Enfermedad de Darier (*Figuras 3 y 4*).

Se solicita interconsulta a oftalmología, neurología así como también se envía a consejo genético, cuya respuesta quedó pendiente porque paciente fue inconsistente, por su problema de drogadicción.

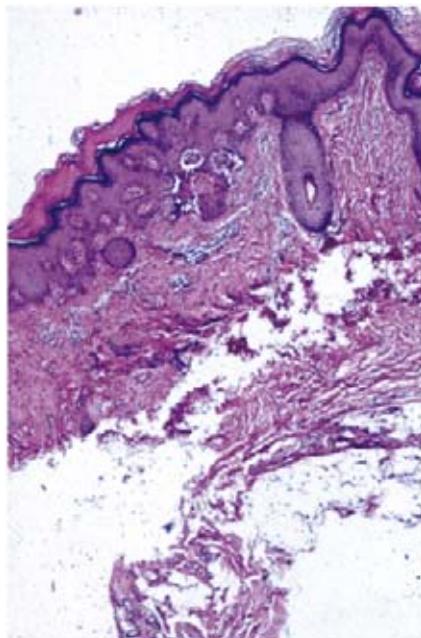
Se utiliza tratamiento con queratolíticos y protección solar, pero por su inconstancia y problemas de drogadicción, a pesar de estar en centro de atención, no se vieron resultados.



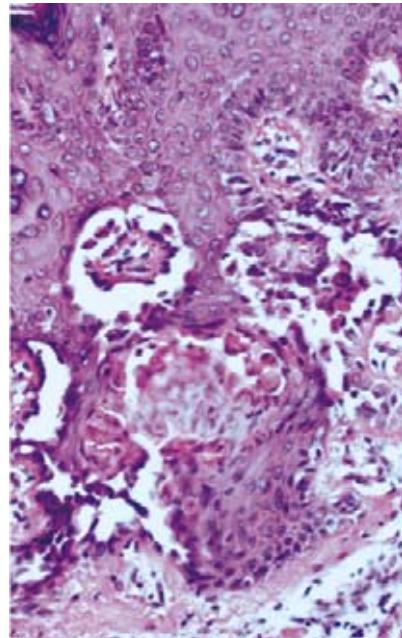
**Figura 1.** Aspecto general de las lesiones de la cara del paciente.



**Figura 2.** Aspecto general de las lesiones de mano.



**Figuras 3.** Epidermis hiperqueratósica ortokeratósica, con tapones cárneos, H-E 4X.



**Figuras 4.** Cuerpos redondos a nivel de la granulosa, acantosis irregular leve donde se observan hendiduras. (H-E 20%).

## COMENTARIO

La enfermedad de Darier como fue descrita en los párrafos anteriores, tiene varios diagnósticos diferenciales, tanto a nivel clínico como patológico.

Con este caso podemos observar lo importante de realizar correlación clínico-patológica, ya que sin esto no se hubiera podido llegar al diagnóstico.

Es importante pensar en esta enfermedad para dar un apoyo tanto genético como psicológico al paciente.

Probablemente, éste fue de un caso de herencia autosómica dominante de penetrancia variable, ya que al interrogatorio se insistió en preguntar si algún familiar tenía la misma patología, lo cual fue negado.

El pronóstico de estos pacientes es crónico y no curable; sólo se mejora con queratolíticos y retinoides pero los resultados no son muy buenos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campos-Fernández M, Serra E, Alomar A, Dalmau J. Enfermedad de Darier-White. Revisión. *Dermatología CMQ* 2006; 4: 261-267.
2. Berridge M, Bootman M, Lipp P. Calcium: A life and death signal. *Nature* 1998; 395: 645-648.
3. Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1631-1637.
4. Sakuntabhai A, Ruiz V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier's disease. *Nat genet* 1999; 21: 271-277.
5. Ruiz VL, Carter SA, Healy E, Todd C, Rees JL, Steiljen PM et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease. Variant cutaneous phenotypes associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1621-1630.
6. Katta R, Reed J, Wolf JE. Cornifying Darier's disease. *Int Dermatol* 2000; 39: 844-845.
7. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 40-50.
8. Zaias N, Ackerman AB. The nail in Darier-White disease. *Arch Dermatol* 1973; 107: 193-199.
9. Itin PH, Buchener SA, Happel R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type I and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000; 200: 254-257.
10. Mazereeuw-Hautier J, Thibaut I, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: A rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol* 2002; 152: 645-649.
11. Leverkus M, Rosse C, Brocker EB, Hamm H. Inertriginous acantholytic dyskeratosis: Abortive form of Darier's disease or a specific entity? *Hautarzt* 1999; 50: 733-738.
12. Martini P, Peonia G, Bennedetti A, Lorenzi S. Darier-White syndrome and cyclosporine. *Dermatology* 1995; 190: 174-175.
13. Nakagawa T, Masada M, Morio T, Takaiwa T. Comedo-like acantholytic dyskeratosis of the face and scalp: A new entity? *Br J Dermatol* 2000; 142: 1047-1048.
14. Mei S, Amato L, Gallerani I, Perrella E et al. A case of vesiculobullous Darier's disease associated with bipolar psychiatric disorder. *J Dermatol* 2000; 27: 673-676.
15. Hakuno M, Akiyama H, Wheelock M, Nishikawa T. Upregulation in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 277-281.
16. Zamora E, Martón L, De Castro A, Barat A. Localized Darier's disease. Topical treatment with retinoic acid. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988; 16: 161-163.
17. Micali G, Nasca MR. Tazarotene gel in childhood Darier's disease. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 243-244.
18. Burkhardt CG, Burkhardt CN. Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1001-1002.
19. Oster-Schmidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1999; 141: 603-604.
20. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG et al. Isotretinoin treatment of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 721-726.
21. Toombs EL, Peck GL. Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1277-1280.
22. Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 420-423.
23. Cohen PR. Darier's disease: sustained improvement following reduction mammoplasty. *Cutis* 2003; 72: 124-126.
24. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of Erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999; 135: 423-427.