

Caso clínico

Enfermedad de Darier. Informe de caso familiar y revisión bibliográfica

Magdalena López Ibarra,* Nancy Pulido Díaz,** Ivette Rentería Cámara***

RESUMEN

La enfermedad de Darier es un raro padecimiento cutáneo con patrón de herencia autosómico dominante. El defecto principal se debe a que en el cromosoma 12q23-24 sufre mutaciones el gen ATP2A2, que codifica la isoforma 2 de la ATPasa cálcica del retículo sarcoplasmático (SERCA2). Desde el punto de vista clínico, hay pápulas y placas hiperqueratósicas en las áreas seboreicas y en los pliegues de flexión. La mayoría de los pacientes tiene anomalías ungueales. Los hallazgos histopatológicos típicos son acantólisis y disqueratosis. La acantólisis se piensa que resulta de la rotura desmosomal. Los retinoides orales son el tratamiento más efectivo, pero sus efectos adversos son una limitante. Otros tratamientos con algo de eficacia son los retinoides y esteroides tópicos, la intervención quirúrgica y el uso de láser de dióxido de carbono.

Palabras clave: enfermedad de Darier, mutación, gen ATP2A2, acantólisis, disqueratosis, dermoabrasión, retraso cognoscitivo, trastorno bipolar.

ABSTRACT

Darier's disease is a rare skin entity with autosomal dominant inheritance pattern. The main defect is the result of mutations in the ATP2A2 gene on chromosome 12q23-24 that encodes the endoplasmic calcium ATPase isoform 2 sarcoplasmic endoreticulum (SERCA2). There are clinically papules and plaques hyperkeratotic in sebaceous areas and flexural creases. Most patients have nail abnormalities. The typical histopathological findings are acantholysis and dyskeratosis. The acantolysis plan is the result of the desmosomal rupture. Oral retinoids are the most effective treatment, but adverse effects are a constraint. Other treatments with some evidence of effectiveness are topical steroids, retinoids, surgery and the use of laser.

Key words: Darier's disease, mutation, gene ATP2A2, acantholysis, dyskeratosis, dermabrasion, cognitive delay, bipolar disorder.

En 1989 Darier y White describieron en forma independiente la enfermedad de Darier (disqueratosis folicular), que es un trastorno cutáneo con patrón de herencia autosómico dominante; éste tiene una alta penetración (95%) y es causado por la mutación en el gen ATP2A2 (trifosfato adenosina) del cromosoma 12q23-24. Este gen codifica dos isoformas que difieren en su carbono terminal y que se expresan en los tejidos SERCA2a (en el músculo cardíaco) y SERCA2b (en la epidermis).^{1,2} La isoforma 2 de ATPasa cálcica del

retículo sarco-endoplásmico (SERCA2) es una bomba que transporta calcio desde el citosol hasta el lumen del retículo endoplásmico; su disfunción interrumpe el ensamblaje desmosomal y el anclaje de citoqueratinas, lo cual causa disqueratosis acantolítica.^{2,3}

En casos familiares y esporádicos se han identificado a la fecha 140 mutaciones. Aproximadamente, 55% de estas mutaciones son debidas a sustitución de aminoácidos; 37%, a traslación prematura, y 8%, a inserciones o deleciones.^{3,4}

En diferentes partes del mundo varía la incidencia de la enfermedad; los casos reportados en Dinamarca son de 1 por cada 100,000 habitantes; en Inglaterra, de 1 por cada 50,000, y en Escocia, de 1 por cada 30,000.¹

Los signos en la piel generalmente aparecen a la edad de 6 a 20 años y la actividad de la enfermedad se incrementa durante la pubertad debido a cambios en la sudación, a excreción de sebo o a flora bacteriana.⁵

Los síntomas de la mayoría de los pacientes empeoran durante el verano debido al calor y a la humedad. Otros factores que inciden son la luz UVB, el traumatismo mecánico, la ingestión de litio, el fenol y el aerosol con

* Jefe del servicio de Dermatología.

** Médico adscrito al servicio de Dermatología.

*** Residente de quinto año de dermatología.
Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, México, DF.

Recibido: abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Ibarra M, Pulido-Díaz N, Rentería-Cámara I. Enfermedad de Darier. Informe de caso familiar y revisión bibliográfica. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(4):206-209.

www.nietoeditores.com.mx

cloruro de etilo. La ocurrencia frecuente de herpes simple y otras infecciones bacterianas puede exacerbar la enfermedad.²⁻⁴

El cuadro clínico se distingue por pápulas queratósicas (rojas, amarillentas o amarillo-marrón) duras, firmes y grasosas, que tienden a unirse y a formar placas verrugosas simétricas y masas papilomatosas que se distribuyen en la cara, en el tronco y en los pliegues, donde las lesiones son vegetativas y mal olientes. Las lesiones habitualmente ocupan sitios seboreicos, como el cuero cabelludo, la frente, la región pre y retroauricular, la región nasolabial, las mejillas, el tronco anterior, el tronco posterior y las ingles. En el dorso de las manos brotan pápulas similares a verrugas planas, y en las palmas y plantas, queratosis puntiforme y hoyuelos. Cuando las lesiones sanan, pueden dejar hipopigmentación posinflamatoria.^{2,5}

La incidencia varía en las membranas mucosas de 15 a 50%; las pápulas blanquecinas con depresión central afectan la mucosa de las mejillas, la del paladar blando, la del paladar duro y la de las encías. También se han reportado lesiones en la mucosa rectal, en la vulva, en las glándulas salivales, en la hipofaringe y en la laringe. La afectación esofágica tiene un curso asintomático; por eso, se recomienda realizar un examen endoscópico para excluir la posibilidad de displasia grave o maligna.^{5,6}

Las lesiones ungueales incluyen líneas longitudinales rojas o blancas –que se extienden desde la base de la lúnula, y a través de ella, hasta el margen libre de la uña–, muesca triangular en el borde libre, fragilidad ungueal e hiperqueratosis subungueal.^{1,2,5}

Se han descrito variantes clínicas de tipo hipertrófico, vesículo-ampoloso y lineal. Son lesiones queratósicas que están dispuestas en un patrón lineal, unilateral, zosteriforme o localizado y que poseen hallazgos de disqueratosis acantolítica. Otras formas inusuales son cornificante, comedónica, en mosaico, hemorrágica y acral.⁵

La enfermedad de Darier se asocia con una alta frecuencia de trastornos, sobre todo con los de tipo afectivo, como el bipolar, la esquizofrenia, la psicosis y la tendencia suicida.^{1,5} También se asocia con estas afecciones: queratodermia plantar circunscrita, múltiples quistes epidérmicos, hiperqueratosis palmoplantar filiforme, dermatofibroma protuberans, verrugas múltiples, cutis verticis gyrata, lepra dimorfa y ginecomastia bilateral.^{1,2}

En el diagnóstico clínico e histológico se pueden encontrar datos de queratinización prematura anormal (dis-

queratosis), pérdida de adhesión epidérmica (acantólisis), hiperqueratosis, paraqueratosis, hendiduras suprabasales, células disqueratósicas eosinofílicas (la forma primariamente confinada a la capa granular del estrato de Malpighi y del estrato córneo), cuerpos redondos y granos. Por microscopía electrónica se demuestra que las hendiduras suprabasales se deben a cambios en los tonofilamentos –los cuales llegan a separarse de los desmosomas–, a vacuolización de las células basales y a disminución del número de desmosomas; los cuerpos redondos contienen múltiples cuerpos lamelares y células apoptóticas.^{1,2,5}

La enfermedad de Darier generalmente tiene un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo. Por eso, se han aplicado, de acuerdo con el grado de agravamiento, numerosos tratamientos; los casos leves requieren emolientes y protectores solares; los casos moderados y graves pueden requerir desde esteroides o retinoides hasta dermoabrasión, láser de dióxido de carbono o intervención quirúrgica, los cuales se han probado con éxito limitado.^{7,8}

Los esteroides tópicos de mediana potencia (clobetasol) controlan la inflamación en algunos casos; sin embargo, el efecto en la enfermedad generalmente es decepcionante para los pacientes. Los retinoides tópicos (isotretinoína gel, tretinoína crema o tazaroteno gel) reducen la hiperqueratosis en tres meses.⁷

Los retinoides sistémicos (etretinato, acitretina o isotretinoína) son relativamente más efectivos, ya que reducen las pápulas y la hiperqueratosis y controlan el mal olor. El inconveniente de este tratamiento son los frecuentes efectos adversos, como xerosis, epistaxis, fragilidad cutánea y elevación de colesterol y triglicéridos.^{7,8}

La dermoabrasión se ha utilizado, con resultados cosméticos aceptables, para suavizar las placas y las pápulas queratósicas. La intervención quirúrgica de Mohs se ha utilizado para tratar tumores faciales de esta enfermedad.⁷

CASO CLÍNICO

Se trataba de tres pacientes consanguíneas (madre y dos hijas) con diagnóstico de enfermedad de Darier. Sus lesiones, que iniciaron –respectivamente– a los 6, 4 y 9 años de edad, se debían a una dermatosis diseminada, que afectaba principalmente la cabeza (el cuero cabelludo y el conducto auditivo), la V del escote, las extremidades superiores y las extremidades inferiores y que estaba constituida por

múltiples placas hiperqueratósicas marrón-amarillentas, algunas de las cuales tenían aspecto vegetante y destilaban una secreción purulenta (Figuras 1, 2 y 3).

El diagnóstico clínico e histopatológico se estableció desde la niñez y ellas recibieron tratamiento con retinoides tópicos y sistémicos, así como dermoabrasión mecánica en varias ocasiones.



Figura 1. Pápulas eritematosas en la V del escote.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier es una genodermatosis que se distingue por un trastorno generalmente benigno de la queratinización de la epidermis, de las uñas y de las membranas mucosas. Se manifiesta en la primera o segunda década de la vida y se debe a una haploinsuficiencia (deficiencia de una copia del gen), esto sugiere que en el complejo estructura-membrana la función de la ATPasa es insuficiente; por tanto, debe combinarse la mitad de un gen normal con otro factor, como la luz UVB o un traumatismo mecánico, para obtener el fenotipo clínico. Aunque la mayoría de los pacientes son reportados con mutación en el gen *ATP2A2*, también se han reportado algunos con mutaciones de *novó*.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Darier es una erupción persistente de pápulas hiperqueratósicas



Figura 2. Pápulas queratósicas eritematosas que confluyen formando placas simétricas en las extremidades inferiores.



Figura 3. Enfermedad familiar de Darier.

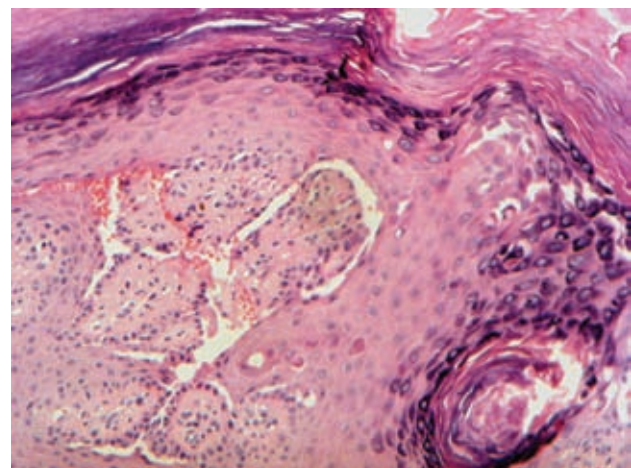


Figura 4. Acantótesis suprabasal con granos y cuerpos redondos.

que tienden a coalescer y a formar placas simétricas que se distribuyen principalmente en las áreas sebóricas (el cuero cabelludo, la frente, los pliegues retroauriculares, los brazos, el tórax anterior y el posterior).

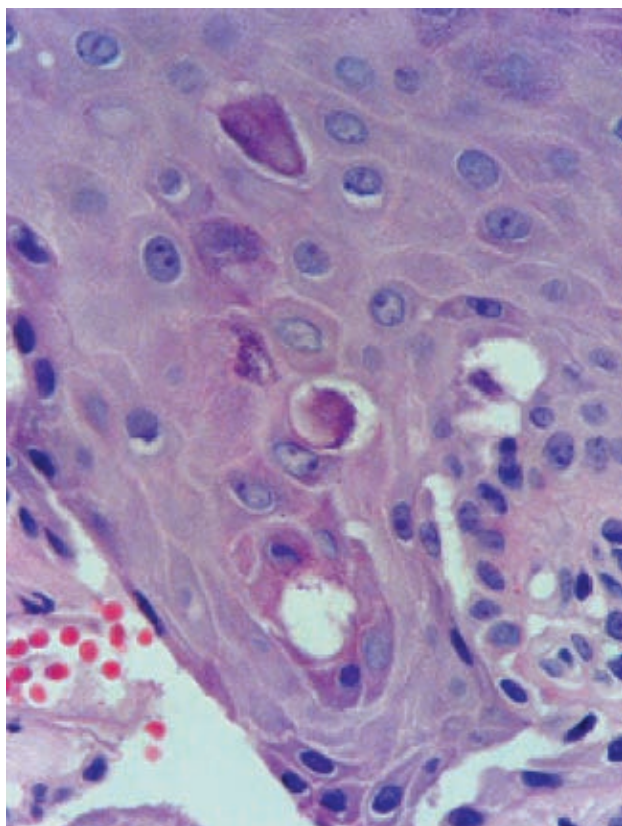


Figura 5. Acercamiento de cuerpo redondo.

En este caso clínico no se tuvo la oportunidad de realizar el estudio genético, lo cual habría sido interesante, ya que, según el interrogatorio dirigido, la familia paterna de nuestras pacientes aparentemente padeció la misma

enfermedad; sin embargo, sus integrantes nunca fueron diagnosticados. Nuestras pacientes, que exhibieron todas las características clínicas clásicas de la enfermedad de Darier, también experimentaron trastornos asociados; una de ellas tuvo retraso cognoscitivo, y otra, trastorno bipolar.

Como se indicó anteriormente, el curso de la enfermedad –con periodos de exacerbación y remisión– fue crónico, pero la mejoría fue considerable con isotretinoína (a dosis de 20 mg cada 12 horas) y dermoabrasión.

REFERENCIAS

1. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(2):97-105.
2. Sehgal VN, Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. *Int J Dermatol* 2005;44:184-192.
3. Amichai B, Karpati M, Goldman B, Peleg L, et al. Novel mutations in two families with Darier's disease. *Int J Dermatol* 2007;46:64-67.
4. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A, et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000;115:1144-1147.
5. Zeglaoui F, Zaraa I, Fazaa B, Houimli S, et al. Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:114-117.
6. Al Robaee A, Hamadah IR, Khuroo S, Alfadley A, et al. Extensive Darier's disease with esophageal involvement. *Int J Dermatol* 2004;43:835-839.
7. Burge S. Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(2):53-56.
8. Yoon TY, Kim JW, Kim MK. Successful treatment of Darier disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1210-1212.