



Enfermedad de Darier

Darier's disease

**Marianela Moreyra-Vargas Machuca¹, Atilio Solís-Reyes²,
Shalom Mercedes-Espinoza³, César A. Chian-García⁴**

RESUMEN

La enfermedad de Darier es una rara genodermatosis autosómica dominante caracterizada por una erupción persistente de pápulas queratósicas de color rojo-marrón dispersas o confluentes en una distribución seborreica, anormalidades ungueales, hoyuelos en palmas y plantas y/o cambios en la mucosa oral. Se presenta el caso de un varón de 37 años procedente de Huancavelica con una historia de 20 años que cursa con lesiones papulares queratósicas marrones con mal olor, distribuidos en cara, tronco, manos y piernas, además se encontró eritroniquia y leuconiquia longitudinal en las uñas de las manos. En la histopatología se evidencia epidermis con queratinocitos disqueratósicos, cambios acantolíticos sutiles, hiperqueratosis y ligera hiperplasia epidérmica.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Darier; pápulas queratósicas.

Dermatol Peru 2020; 30 (3): 239-242

ABSTRACT

Darier's disease is a rare autosomal dominant genodermatosis characterized by a persistent eruption of scattered or confluent red-brown keratotic papules, seborrheic distribution, nail abnormalities, dimples in palms and soles, and / or changes in the oral mucosa. We present the case of a 37-year-old man from Huancavelica with a 20-year record that presents with brown keratotic papular lesions with a bad smell, distributed on the face, trunk, hands and legs. erythronychia and longitudinal leukonychia were found on the fingernails. of the hands. Histopathology shows epidermis with dyskeratotic keratinocytes, subtle acantholytic changes, hyperkeratosis, and slight epidermal hyperplasia.

KEY WORDS: Darier's disease, keratotic papules.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier-White, es llamada también disqueratosis folicular, es una genodermatosis autosómica dominante con el gen defectuoso localizado en el brazo largo del cromosoma 12^{12, 23-24}. En 1989 Darier y White describieron por primera vez la enfermedad. Darier la denominó “Psorospermosis folicular vegetante” y White “Queratosis folicular. Afecta ambos sexos por igual.^{13,14}

Las mutaciones en el gen *ATP2A2* que codifica la bomba calcio ATPasa tipo 2 en el retículo sarcoplasmático. (SERCA2) conducen tanto a acantolisis como a apoptosis, lo que explica el hallazgo patológico característico de la disqueratosis acantolítica en la enfermedad de Darier.¹⁵ Las mutaciones de SERCA2 también se han asociado con alteraciones en la síntesis, plegamiento o tráfico de proteínas desmosomales y expresión anormal de citoqueratina.¹⁶

Se han identificado más de 250 mutaciones familiares y esporádicas en *ATP2A2* en pacientes con enfermedad de Darier.¹⁷

1. Médico Dermatólogo, Hospital Nacional Arzobispo Loayza-MINSA.
2. Médico Residente de Dermatología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza-MINSA.
3. Médico Residente de Anatomía patológica, Hospital Nacional Arzobispo Loayza-MINSA.
4. Médico Patólogo Clínico, Hospital Nacional Arzobispo Loayza-MINSA.

En la mayoría de los casos, la enfermedad de Darier se desarrolla desde la infancia y persiste hasta la adolescencia. La enfermedad de Darier se caracteriza por pápulas queratósicas de color marrón, que varían de tamaño desde la cabeza de un alfiler hasta la semilla de mijo, estas lesiones se desarrollan en áreas sebóreas como la frente, zona central del pecho, espalda y cuero cabelludo. Las lesiones están asociadas frecuentemente con prurito y mal olor. Además, se puede evidenciar depresiones punteadas en las palmas y las plantas.¹⁸

A nivel de las mucosas se observan pequeñas pápulas y nódulos blancos formando lesiones granulares y papilares. Estos Síntomas puede extenderse en las membranas mucosas orales anales o vulvares.¹⁹

Los cambios en las uñas están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Darier y proporcionan una clave diagnóstica importante, Las bandas longitudinales blancas, y rojas, la muesca del borde ungueal libre y la hiperqueratosis subungueal en forma de cuña son comunes. La alternancia de bandas longitudinales rojas y blancas, a menudo con una muesca en forma de V en el margen libre de la uña, es un hallazgo patognomónico.²⁰

Las variantes clínicas de la enfermedad de Darier incluyen formas hipertróficas, verrugosas, vesiculosas (dishidroticas), Segmentarias, acral hemorrágico y la acroqueratosis verruciforme de Hopf son otras variantes distintivas de la enfermedad.²¹

Dentro de las condiciones asociadas a la enfermedad de Darier, se han informado anomalías neuropsiquiátricas como la epilepsia, el deterioro mental y los trastornos del estado de ánimo asociados con la enfermedad de Darier.²² Al respecto de los pacientes con enfermedad de Darier tienen un riesgo de casi dos veces mayor de desarrollar diabetes tipo 1.²³ Entre las manifestaciones extracutáneas, las que afectan el riñón incluyen la agenesia renal, hipoplasia gonadal, agenesia testicular, riñones poliquísticos o riñones en herradura.⁸⁻¹¹

En la histología se evidencia acantólisis y disqueratosis que son las principales características histológicas de la enfermedad de Darier. La acantólisis se debe a la pérdida de la adhesión celular por los desmosomas y al desprendimiento de los filamentos de queratina de los desmosomas, lo que conduce al redondeo característico de los queratinocitos con formación de hendidura suprabasal. La disqueratosis es el resultado de la apoptosis de los queratinocitos y se caracteriza por la condensación nuclear y la acumulación de queratina perinuclear. La epidermis con tales focos acantolíticos y disqueratósicos está engrosada,

puede mostrar paraqueratosis focal, papilomatosis e hiperqueratosis.¹³

No hay cura para la enfermedad de Darier. Los objetivos del tratamiento son la mejora de la apariencia de la piel, el alivio de los síntomas y la prevención o el tratamiento de complicaciones infecciosas. Las medidas generales son el uso de ropa ligera de algodón, queratolíticos con urea y ácido láctico, cremas hidratantes que reducen la irritación, lavados con antisépticos o baños con lejía mediante la difusión de 60ml de lejía (un cuarto de taza) en una tina con agua, tratamiento tópico como los corticoides de baja a mediana potencia, retinoides tópicos, inhibidores de la calcineurina, diclofenaco sódico al 3%.^{6,7}

El tratamiento sistémico es con retinoides orales, la terapia quirúrgica es mediante dermoabrasión. Electrocirugía, ablación laser, terapia fotodinámica e inyección de toxina botulínica.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 37 años natural y procedente de Huancavelica, de ocupación agricultor; quien consulta por presentar una dermatosis distribuida en cara, tronco, manos y piernas de 20 años de evolución, asociado a estado de ánimo deprimido, insomnio, fatiga y disminución del interés de las actividades cotidianas.

Al examen físico, se evidencian múltiples pápulas queratósicas marrones con mal olor en cara, tronco, manos y piernas, eritroniquia y leuconiquia longitudinal en uñas de manos. (Figura N° 1 y 2)

Antecedentes patológicos ninguno

Antecedentes familiares no contributorios

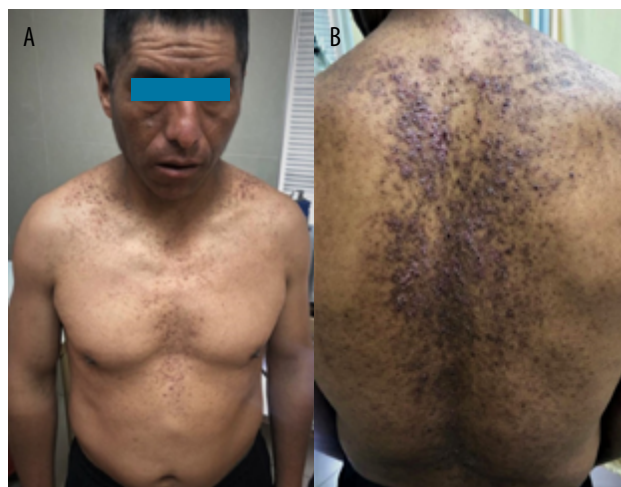


Figura N° 1. A y B pápulas queratósicas marrones distribuidas en zona sebórea del tórax.



Figura N° 2. A pápulas queratósicas rosadas en región retroauricular. B pápulas queratósicas monomorfas marrones en dorso de mano, eritroniquia y leuconiquia longitudinal en uñas.

Los exámenes de laboratorio revelaron Hb 15.3 g/dl, leucocitos 8'090 mm³, plaquetas 400'000 mm³, TGO 30U/L, TGP 40 U/L, Colesterol total 140mg/dl, triglicéridos 100 mg/dl, urea 30 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl.

Al paciente se le realizó una biopsia de piel de las lesiones del tórax y de la mano, ambos estudios histopatológicos evidenciaron una epidermis con queratinocitos disqueratósicos, cambios acantolíticos sutiles, hiperqueratosis y ligera hiperplasia epidérmica. (Figura N° 3)

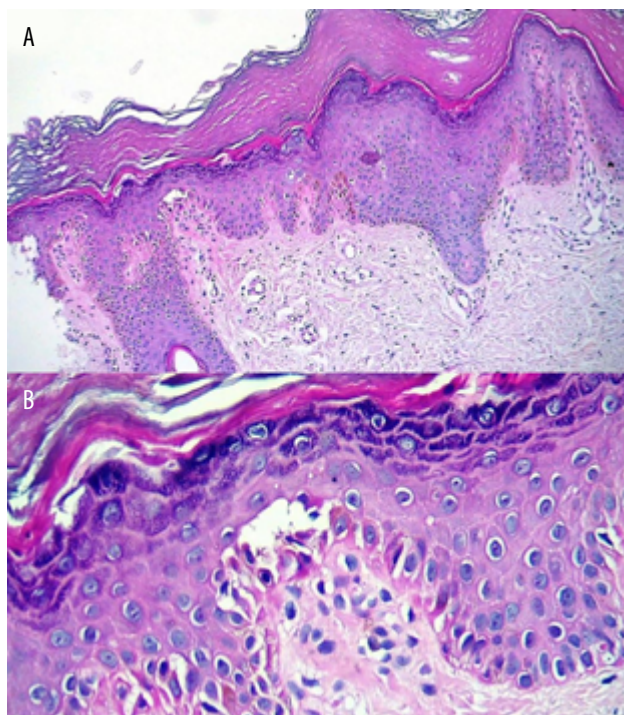


Figura N° 3. A. hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, queratinocitos disqueratósicos. B. en la epidermis células acantolíticas.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier se hereda en un patrón autosómico dominante, con penetrancia completa y expresividad variable.¹ En el paciente al parecer no hubo un antecedente familiar definido. De hecho, los antecedentes familiares pueden presentar lesiones muy sutiles.¹

En el 70% de los pacientes con enfermedad de Darier, las manifestaciones cutáneas se presentan por primera vez durante los 6-20 años de edad.¹² El paciente inicia el cuadro clínico a los 17 años dentro del rango de edad en la que debutan la mayoría de pacientes.

La gravedad de la enfermedad de Darier es variable, la afección generalmente tiene un curso crónico con exacerbaciones frecuentes, Los factores de exacerbación incluyen calor, sudor, exposición al sol, fricción o infección.⁴ El paciente labora como agricultor, expuesto a la radiación solar, sudor. Este antecedente en parte explica las manifestaciones floridas de su enfermedad.

Se han informado anomalías neuropsiquiátricas como la epilepsia, el deterioro mental y los trastornos del estado de ánimo asociados con la enfermedad de Darier. el efecto pleiotrópico de las mutaciones *ATP2A2* en el retraso del desarrollo y la morbilidad psiquiátrica en pacientes con enfermedad de Darier, la desfiguración y el aislamiento

social asociados con la enfermedad cutánea grave pueden ser factores contribuyentes.^{2,3} El paciente cursaba con un estado anímico deprimido, en espera de evaluación por el servicio de psiquiatría.

El mal olor de las lesiones cutáneas es una fuente de angustia considerable para los pacientes y puede conducir al aislamiento social. Esto al parecer podría contribuir a la probable depresión que cursa el paciente.⁵

Entre las manifestaciones extracutáneas, las que afectan el riñón incluyen agenesia renal, hipoplasia gonadal, agenesia testicular, riñones poliústicos o riñones en herradura.⁸⁻¹¹ El paciente a pesar de tener una función renal adecuada es menester una ecografía renal.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Darier puede incluir dermatitis seborreica severa, enfermedad de Hailey-Hailey y enfermedad de Grover. Sin embargo, la enfermedad de Darier se distingue fácilmente por la afectación clínica de la piel acral, las uñas y la mucosa oral.

Paciente actualmente continua con isotretinoína 20mg cada 24 horas presenta aplanamiento de las lesiones cutáneas con solo un mes de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bchetnia M, Charfeddine C, Kassab S, et al. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol* 2009;145:654.
- Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, et al. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol* 2010;163:515.
- Dodiuk-Gad R, Lerner M, Breznitz Z, et al. Learning disabilities in Darier's disease patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:314.
- Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40.
- Okada E, Nagai Y, Motegi S, et al. Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infections. *Acta Derm Venereol* 2009;89:408.
- Dogan S, Karaduman A, Erkin G, Gokoz O. Effective treatment of linear Darier's disease with topical retinoids: case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011;19:206.
- Millán-Parrilla F, Rodrigo-Nicolás B, Molés-Poveda P, et al. Improvement of Darier disease with diclofenac sodium 3% gel. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e89.
- Matsuoka LY, Wortsman J, y McConnachie P. Renal and testicular Agensis in Patient With Darier's Disease. *Am J Med*. 1985;78:873-877
- Cox NH. Unilateral Darier's disease with contralateral renal agenesis. *Arch Dermatol* 1998;134: 634-635.
- Claudy A, Toulon J, Dutoft M, Sabatier JC, Berthoux FC: Maladie de Darier et polykystose renale. *Ann Dermatol Venereol* 1981;108: 675-677.
- Tursen U, Erdem E, Ustunsoy D, Cinel L, Ikizoglu G. Darier's disease associated with horseshoe kidney. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:235-6.
- Enfermedad de Burge, SM y Wilkinson, JD Darier-White: una revisión de las características clínicas en 163 pacientes. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27: 40-50
- Campos-Fernández M, Serra E, Alomar A, Dalmau J. Enfermedad de Darier-White. Revisión. *Dermatología CMQ* 2006;4:261- 267.
- Katta R, Reed J, Wolf JE. Cornifying Darier's disease. *Int Dermatol*, 39 (2000), pp. 844-5
- Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271.
- Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004;150:821.
- Nellen RG, Steijlen PM, van Steensel MA, et al. Mendelian Disorders of Cornification Caused by Defects in Intracellular Calcium Pumps: Mutation Update and Database for Variants in ATP2A2 and ATP2C1 Associated with Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. *Hum Mutat* 2017; 38:343.
- Demetree JW, Lang PG, St. Clair JT. Unilateral, linear, zosteriform epidermal nevus with acantholytic dyskeratosis. *Arch Dermatol* 1979;115: 875-877.
- Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-1147
- Munro CS. El fenotipo de la enfermedad de Darier: penetrancia y expresividad en adultos y niños. *Br J Dermatol* 1992; 127: 126.
- Telfer NR, Burge SM, Ryan TJ. Vesiculo-bullous Darier's disease. *Br J Dermatol* 1990; 122:831.
- Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, et al. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol* 2010; 163:515.
- Cederlöf M, Curman P, Ahanian T, et al. La enfermedad de Darier se asocia con diabetes tipo 1: hallazgos de un estudio de cohorte basado en la población. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:1425.

Correspondencia: Dra. Marianela Moreyra Vargas Machuca
Email: mmvm@yahoo.com

Recibido: 25-05-2020
Aceptado: 26-06-2020