

Enfermedad de Darier-White

García-Ramírez DG¹, González-Cabello D³, Navarrete-Solís J²

Resumen

La enfermedad de Darier-White es una genodermatosis autosómica dominante de expresión completa en el adulto. Es producida por la pérdida en la adhesión celular de los queratinocitos, secundaria a ruptura del complejo desmosómico debido a mutaciones en el gen ATP2A2. El cuadro característico se conforma de pápulas hiperqueratósicas que coalescen formando placas malolientes de predominio en zonas seborreicas e intertriginosas, además de hiperqueratosis palmoplantar y afección ungueal variable. Esta enfermedad tiene un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones derivadas de la sobreinfección bacteriana en la mayoría de los casos, así como una respuesta variable a los tratamientos actuales. Se comunica el caso de una paciente de 41 años, valorada en tercer nivel de atención por padecer una dermatosis compatible con disqueratosis folicular, que inició tratamiento con retinoide sistémico y antibióticos, con respuesta favorable. La importancia clínica de este padecimiento radica en la baja prevalencia de casos reportados en la bibliografía, así como en la necesidad de realizar un diagnóstico temprano para el control de las exacerbaciones y complicaciones del cuadro.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Darier-White, disqueratosis folicular, genodermatosis.

Dermatol Rev Mex 2016 Mar;60(2):142-148.

Darier-White disease (dyskeratosis follicularis).

García-Ramírez DG¹, González-Cabello D³, Navarrete-Solís J²

Abstract

The Darier-White disease is an autosomal dominant genodermatosis with full expression in adulthood. The rupture of the secondary desmosomal complex due to mutations in the ATP2A2 gene causes the loss in cell adhesion of keratinocytes. The disease's main picture is characterized by the presence of hyperkeratotic papules that coalesce to form odorous plaques; predominantly present in seborrheic and intertriginous areas.

¹ Departamento de Dermatología.

² Titular de la especialidad de Dermatología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

³ Jefa del departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: agosto 2015

Aceptado: octubre 2015

Correspondencia

Dra. Josefina Navarrete Solís
Manuel G Morente 150
64630 Monterrey, Nuevo León, México
dra.josefina.navarrete@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Ramírez DG, González-Cabello D, Navarrete-Solís J. Enfermedad de Darier-White. Dermatol Rev Mex. 2016 mar;60(2):142-148.

Palmoplantar hyperkeratosis and nail varying condition has been also described. This disease has a chronic clinical course, presenting remissions and exacerbations most of the times related to bacterial infections. It has variable response to current treatments. This paper reports the case of a Caucasian female of 41 years old got evaluated in a tertiary referral hospital with genodermatosis compatible with follicular dyskeratosis. Systemic treatment was initiated with retinoid and antibiotics, presenting a favorable response. The clinical significance of this condition lies in the low prevalence of cases reported in the literature as well as the need for early diagnosis, to control exacerbations and complications of the clinic manifestations.

KEYWORDS: Darier-White diseases; dyskeratosis follicularis; genodermatosis

¹ Departamento de Dermatología.

² Titular de la especialidad de Dermatología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

³ Jefa del departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Correspondence

Dra. Josefina Navarrete Solís
Manuel G Morente 150
64630 Monterrey, Nuevo León, México
dra.josefina.navarrete@gmail.com

ANTECEDENTES

La enfermedad de Darier-White, también conocida como disqueratosis folicular, es una genodermatosis autosómica dominante, descrita en 1889 por estos autores de manera independiente. Se expresa de forma variable, con penetrancia completa en el adulto. Su prevalencia es de 1 en 100,000 a 30 en 35,000, según el área geográfica.

La lesión distintiva de la enfermedad de Darier consiste en una pápula firme, del color de la piel o amarillo-marrón, que involucra zonas seborreicas del tronco, la cara y los márgenes de la piel cabelluda, las sienes y la oreja. Las pápulas coalescentes forman verrugas irregulares o masas papilomatosas vegetantes y malolientes, especialmente en zonas de flexión y el área anogenital e inguinal. Los cambios ungueales incluyen bandas longitudinales rojas o blancas de grosor variable, con terminación patognomónica de muesca en el borde libre.

Los cambios histológicos observados corresponden con acantólisis, formación de

hendiduras suprabasales, disqueratosis y cuerpos redondos y granos compatibles con células apoptóticas.

La remisión espontánea puede ocurrir, pero la enfermedad generalmente tiene un curso crónico, con recaídas, condicionado por exposición a radiación UV, calor, fricción e infecciones.

El tratamiento es complejo; de primera elección se administran retinoides orales y antibióticos orales y emolientes como complemento, con respuesta clínica variable.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 41 años de edad, residente de Chihuahua, casada, que tenía los siguientes antecedentes heredofamiliares: misma dermatosis en familiares de primera línea por la rama materna, vitíligo y enfermedad de Parkinson. *Antecedentes personales:* depresión en tratamiento con valproato de magnesio, venlafaxina y risperidona; múltiples toxicomanías: etilismo, consumo de solventes, marihuana y cocaína de manera intermitente.

Fue referida al tercer nivel de atención para la valoración de su dermatosis, que inició a los 21 años de edad con pápulas rojizas de predominio en zonas seboreicas con posterior diseminación al tronco y las extremidades.

A la exploración física se observó una dermatosis diseminada a la cabeza, con predominio en la zona centrofacial y el cuello, la región retroauricular, el tórax anterior y las extremidades superiores e inferiores, constituida por múltiples pápulas milimétricas, de coloración marrón, con aperturas foliculares prominentes; algunas conformaban placas hiperqueratósicas irregulares, así como pústulas escasas (Figuras 1 y 2). En las palmas y las plantas se observó hiperqueratosis, con zonas fisuradas de manera secundaria (Figura 3). Las uñas tenían distrofia distal por onicólisis (Figura 4). También se encontró queilitis y fisuras de predominio en el labio inferior.

Se inició el protocolo de estudio de genodermatosis; se solicitaron estudios de laboratorio generales sin alteraciones que comentar. Poste-



Figura 1. Múltiples pápulas milimétricas en la región centrofacial, de coloración marrón claro, con aperturas foliculares prominentes, que coalescen formando placas hiperqueratósicas de aspecto sucio.



Figura 2. Pápulas marrón claro de disposición reticular en el tronco anterior.



Figura 3. Hiperqueratosis plantar prominente y fisuras.



Figura 4. Pápulas de disposición en empedrado en el dorso de las manos y daño ungueal caracterizado por onicólisis distal.

riormente se obtuvo biopsia por sacabocado con reporte histopatológico de hiperqueratosis laxa, con formación de vesícula suprabasal; células acantolíticas en la periferia, numerosos cuerpos redondos y granos (Figuras 5, 6 y 7).

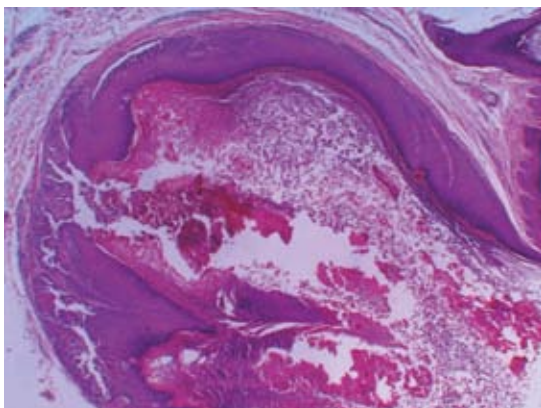


Figura 5. Invaginación epidérmica con para y ortoqueratosis, así como formación de una laguna suprabasal con células acantolíticas disqueratósicas en su interior. HE 40X.

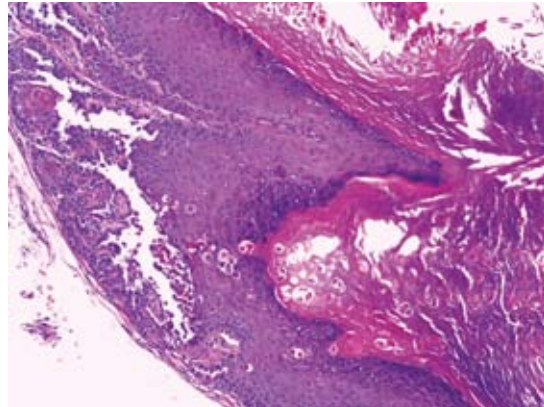


Figura 6. Numerosos queratinocitos con halos perinucleares eosinofílicos y gránulos de queratohialina, compatibles con cuerpos redondos. HE 100X.

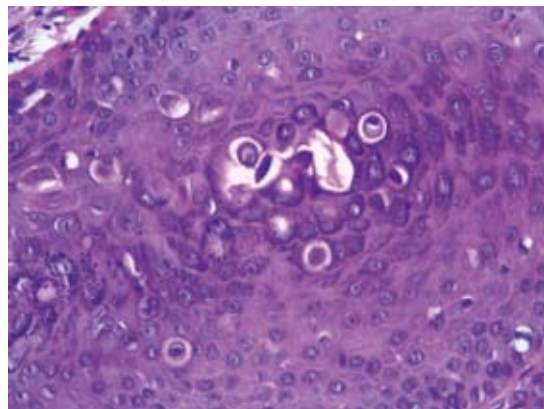


Figura 7. Células pequeñas con núcleos picnóticos y citoplasma denso y eosinofílico (granos), así como algunos cuerpos redondos; ambos característicos de la enfermedad de Darier. HE 100X.

Con lo anterior se concluyó el diagnóstico de enfermedad de Darier-White. Se inició tratamiento con isotretinoína a dosis de 0.5 mg/kg/día, epinastina 20 mg/día y cremas emolientes con urea, con lo que la paciente tuvo alivio paulatino.

DISCUSIÓN

El síndrome de Darier-White afecta a ambos sexos por igual y se establece en la primera a segunda década de la vida.³

Su causa deriva de la pérdida en la adhesión celular de los queratinocitos por ruptura del complejo desmosómico debido a mutaciones en el gen ATP2A2, localizado en el cromosoma 12q24.1 que codifica la enzima calcio ATPasa tipo 2 en el retículo sarcoplásmico.^{2,4} Esta proteína pertenece a la familia de bombas iónicas que mantiene altas concentraciones de calcio en el retículo endoplásmico; tiene tres isoformas: SERCA2a, 2b y 2c, que difieren en la porción C-terminal y se expresan de manera diferente. SERCA2c es la identificada más recientemente. SERCA2a y 2b están presentes en cultivos de queratinocitos y fibroblastos. SERCA2a se expresa, además, en cardiomiocitos, células musculares de contracción lenta, células pancreáticas y células de Purkinje cerebelares. SERCA2c se expresa en líneas celulares epiteliales, mesenquimatosas, monocíticas y hematopoyéticas.⁴

Se han reportado múltiples mutaciones, específicamente en la enfermedad de Darier, a causa de deleciones e inserciones sin sentido que producen haploinsuficiencia y disminución de la función del SERCA2b. Se ha hipotetizado una reducción en el tráfico de proteínas desmosomales hacia la membrana celular que producen una falla en la adhesión de queratinocitos.^{1,2} La mala respuesta al estrés celular predispone a apoptosis que se manifiesta con disqueratosis.

La lesión distintiva de la enfermedad de Darier consiste en una pápula firme, del color de la piel o amarillo-marrón, que afecta zonas seboreicas del tronco, la cara y los márgenes de la piel cabelluda, las sienes y las orejas. Con frecuencia se observan múltiples ancantomas. Aparecen lesiones planas tipo pecas en pieles pigmen-

tadas. Las extremidades inferiores muestran pápulas confluentes y cicatrizadas. Las pápulas coalescentes forman verrugas irregulares o masas papilomatosas vegetantes y malolientes, especialmente en zonas de flexión, el área anogenital y las ingles, incluso en 10%.⁵

En la piel cabelluda se observan costras gruesas que simulan seborrea. En el dorso de las manos y los pies se observan discretas pápulas clínicamente indistinguibles de la acroqueratosis verruciforme de Hopf. Los cambios ungueales incluyen bandas longitudinales rojas o blancas de grosor variable, con terminación patognomónica de muesca en "v" o "y" en el borde libre, así como onicorrexis e hiperqueratosis subungueal dolorosa.⁶

En 95% de los casos se observan lesiones en las manos que comprenden lesiones palmares en tres variedades: queratosis punctata (80%), fosas palmares (80%) y máculas hemorrágicas (menos de 10%).⁵ En casos severos puede haber hiperqueratosis.

Las lesiones en la mucosa son poco frecuentes; en 10 a 15% se manifiestan como pápulas blancas o cobrizas umbilicadas de predominio en el paladar y las encías, que semejan estomatitis por nicotina.⁶

Existen variantes clínicas topográficas: la forma generalizada con las características clásicas y la forma localizada o segmentaria, que aparece de manera tardía en 10% de la población, lo que constituye un fenómeno de mosaicismo genético.³ Esta última se clasifica en dos variantes: la tipo 1, en la que las lesiones siguen las líneas de Blaschko unilateralmente, sin otras manifestaciones clínicas, no existen antecedentes heredofamiliares asociados; y la tipo 2, que representa áreas focales de mayor severidad superimpuestas en lesiones previamente afectadas.⁷

Además de las topográficas, existen variantes morfológicas atípicas que constituyen, en orden de frecuencia, las siguientes: pápulo-costrosa diseminada, pústulo-ampollar, hipertrófica, acral y hemorrágica.^{1,3}

Algunos pacientes muestran múltiples comedones o acné nódulo-quístico con cicatrices profundas, además de máculas hemorrágicas en las manos y los pies.

Los pacientes con enfermedad de Darier tienen mayor susceptibilidad a padecer infecciones por herpes simple, erupción variceliforme de Kaposi e infecciones piógenas crónicas.⁸

En cuanto al estudio histopatológico, en lesiones papulares iniciales destacan las lagunas alrededor de la capa basal, que se extienden de manera irregular a través de la capa de Malpighi. Pequeños grupos de células alrededor de las lagunas comienzan a separarse, agrandándose y mostrando núcleos oscuros rodeados de citoplasma claro y anillos. Estos cuerpos redondos muestran queratinización parcial prematura, así como pequeñas células con citoplasma encogido en la parte superior de la epidermis, llamadas granos.^{2,9}

La disqueratosis y la acantólisis ocurren preferentemente alrededor de las glándulas sudoríparas y salivales, así como en las aperturas foliculares. A la microscopia electrónica se observan cambios en los tonofilamentos que se separan de los desmosomas.

A la inmunohistoquímica se observa un marcado citoplasma difuso de las proteínas de la placa desmosómica, así como disociación de los sectores intra y extracelulares de las cadherinas desmosómicas, patrón característico de la enfermedad.⁵

Se han descrito enfermedades asociadas con este padecimiento, como: depresión, retraso

mental, queratodermia, dermatofibrosarcoma protuberans y cutis verticis gyrata, entre otros.

El fenotipo neuropsiquiátrico de los pacientes con enfermedad de Darier se constituye por aumento en la frecuencia de depresión mayor y tendencias suicidas asociadas; se hipotetiza a partir del pleiotropismo cerebral y cutáneo que se produce por mutaciones en la ATP2A2 que le confieren susceptibilidad.⁴

El diagnóstico de la enfermedad de Darier es clínico e histopatológico. Los principales diagnósticos diferenciales son: pénfigo benigno familiar, acroqueratosis verruciforme de Hopf, nevo epidérmico lineal y enfermedad de Grover.

La remisión espontánea puede ocurrir, pero generalmente la enfermedad tiene un curso crónico con recaídas. La dermatosis es exacerbada por calor, luz, quemaduras solares y exposición al litio.¹⁰

El tratamiento consiste en medidas generales que incluyen la identificación de factores exacerbantes y su abolición, medidas higiénicas y fotoprotección estricta. El control del prurito se logra mediante la administración de antihistamínicos.

En casos leves, segmentarios o ambos, son útiles los tratamientos tópicos con retinoides, principalmente ácido retinoico, tazaroteno, adapaleno a 0.1% o ambos, asociados con emolientes y queratolíticos durante seis semanas. También se han prescrito antibióticos tópicos, calcipotriol y tacrolimus con respuesta variable.⁸

En casos severos están indicados los retinoides orales (0.5 a 1 mg/kg/día), que son eficaces en la reducción del componente papuloso eruptivo y la hiperqueratosis palmoplantar; los resultados máximos se obtienen a los dos o tres meses. En casos resistentes se ha prescrito ciclosporina y esteroides sistémicos, entre otros.^{6,9}

La terapia fotodinámica, el láser erbio yag, la dermoabrasión y la criocirugía son opciones de tratamiento para la eliminación de cicatrices residuales.

El pronóstico de la enfermedad es crónico e impredecible, los pacientes cursan con exacerbaciones y remisiones derivadas de sobreinfección bacteriana en la mayoría de los casos, así como de respuesta variable a los tratamientos actuales.

La importancia clínica de este padecimiento radica en la baja prevalencia de casos reportados y la necesidad de realizar un diagnóstico temprano para el control de las comorbilidades asociadas, principalmente las psiquiátricas, y la prevención de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Rua G, Valdivielso R. Enfermedad de Darier-White. SEMERGEN. Revista Medicina de Familia. Elsevier, 2007;33:435-437.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;19:81-19.85.
3. Reyes MT, Valdez M, Kim H, Morichelli M, et al. Enfermedad de Darier: a propósito de un caso sin antecedentes familiares. Arch Argent Dermatol 2013;63:111-115.
4. Savignac M, Edir A, Simon M, Hovnanian, A. Darier disease: A disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. Biochim Biophys Acta 2011;1813:1111-1117.
5. Novales J, Rodríguez M, Estrada I. Enfermedad de Darier. Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2007;16:14-17.
6. Koch CB. Enfermedad de Darier-White clásica y lineal. Rev Argent Dermatol 2009;90:142-151 [consultado 2015-07-27]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php>
7. Puente N, Nieto O, Tardío JC, Borbujo J. Unilateral and pruritic papules: segmental Darier-White disease. Dermatol Online J 2014;20. pii: 13030/qt7z9z5jp.
8. Lavorato FG, Azulay-Abulafia L, Ramos V, Lago D, et al. Case for diagnosis. An Bras Dermatol 2013;88:656-658. Disponible en: 10.1590/abd1806-4841.20132251
9. Di Martino B, Giardina R, Flores L. Enfermedad de Darier-White (queratosis folicular). Descripción de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales. Rev Esp Patol 2010;43:176-179.
10. Ferizi M, Begolli A, Luzar B, Kurshumliu F, et al. A rare clinical presentation of Darier's disease. Case Reports in Dermatological Medicine 2013;33:448-451.