

Tratamiento de la enfermedad de Darier con metotrexato

Darier disease treatment with methotrexate.

Mauricio Martínez-Cervantes,¹ Alondra Ocon-Valdovinos²

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Darier, también conocida como disqueratosis folicular, tiene herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable. La causa de esta enfermedad es la mutación del gen ATP2A2 localizada en el brazo largo del cromosoma 12 que codifica a la isoforma 2 de bomba ATPasa calcio (SERCA2) del retículo sarcoplásmico. En términos clínicos, se caracteriza por pápulas queratósicas, foliculares y perifoliculares; color piel, pardo-amarillentas o marrón grisáceas, localizadas predominantemente en áreas sebóricas, aunque puede afectar las uñas y las mucosas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 57 años de edad, que inició su dermatosis a los 10 años de edad con manchas eritematosas y costras en el cuello que posteriormente se diseminaron a la cara, los brazos, el abdomen y las piernas. Desde su diagnóstico recibió múltiples tratamientos orales y tópicos, con administración prolongada de retinoide sistémico con mínima mejoría. Ante lo recalcitrante de su padecimiento se indicó tratamiento con metotrexato 10 mg a la semana, se dio seguimiento con estudios de laboratorio, a los 6 meses tuvo mejoría clínica del 80% con disminución del eritema, escama, prurito, ardor y fisuras.

CONCLUSIONES: Si bien la paciente tuvo buena respuesta al tratamiento, el seguimiento de estos pacientes es muy importante debido a lo crónico de esta dermatosis.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Darier; metotrexate.

Abstract

BACKGROUND: Darier disease, also known as follicular dyskeratosis, has autosomal dominant inheritance with full penetrance and variable expressivity. The cause of this disease is the mutation of the ATP2A2 gene located on the long arm of chromosome 12 that encodes the ATPase calcium pump 2 (SERCA2) isoform of the sarcoplasmic reticulum. Clinically it is characterized by keratotic, follicular and peripheral papules; skin color, yellowish brown or grayish brown, located predominantly in seborrheic areas, although it can affect nails and mucosa.

CLINICAL CASE: A 57-year-old female patient who started her dermatosis at 10 years old with erythematous spots and crusts on the neck that later spread to the face, arms, abdomen and legs. She received multiple oral and topical treatments since her diagnosis, with prolonged use of systemic retinoid with minimal improvement. Therefore, due to the recalcitrant nature of her disease, treatment with methotrexate 10 mg/week was indicated, followed up with laboratory studies at 6 months, she presented a clinical improvement of 80% due to a decrease in erythema, scale, pruritus, burning and fissures.

CONCLUSIONS: Although the patient presented a good response to treatment, the follow-up of these patients is very important due to the chronic nature of this dermatosis.

KEYWORDS: Darier disease; Methotrexate.

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Patología.
Hospital General Regional núm. 1, IMSS,
Querétaro, México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: agosto 2020

Correspondencia

Mauricio Martínez-Cervantes
drmauricioderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Cervantes M, Ocon-Valdovinos A. Tratamiento de la enfermedad de Darier con metotrexato. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (suplemento 1): S144-S150.
<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65id.5436>

ANTECEDENTES

La enfermedad de Darier, también conocida como disqueratosis folicular, descrita por primera vez en 1889 por Darier y White, tiene un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. La causa de esta enfermedad es la mutación del gen ATP2A2 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24,1), codifica a la isoforma 2 de bomba ATPasa calcio (SERCA2) del retículo sarcoplásmico, responsable de la regulación de las señales dependientes de calcio. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de esta bomba interfiere con la formación de uniones intercelulares y la adhesión celular. Sin embargo, no está totalmente dilucidado aún el mecanismo por el que la pérdida de la función de la SERCA 2 da origen a la enfermedad.^{1,2,3}

La enfermedad de Darier se manifiesta entre la primera y segunda décadas de la vida, con un pico de aparición en la pubertad. La distribución por sexo es de predominio masculino (2:1). En términos clínicos, se distingue por pápulas queratósicas, foliculares y perifoliculares, color piel, pardoamarillentas o marrón grisáceas, localizadas predominantemente en áreas seboreicas, aunque pueden ubicarse en cualquier topografía. Las lesiones pueden confluir especialmente en pliegues formando placas hipertróficas, verrugosas y malolientes como consecuencia de la sobreinfección bacteriana. En el dorso de las manos y los pies aparecen pápulas aplanadas. En las palmas y las plantas se observa queratodermia punctata o difusa.^{1,4,5} La afección ungueal puede afectar al 60% de los pacientes, se manifiesta como líneas longitudinales rojizas, blancas o ambas, hiperqueratosis subungueal dolorosa, adelgazamiento de la placa ungueal con escotadura en "V" del borde distal y hemorragias subungueales.¹ El daño de la mucosa oral se caracteriza por pápulas aplanadas, blanquecinas, milimétricas, de aspecto

rugoso, asintomáticas, localizadas en el paladar duro, blando, las encías, la lengua y la mucosa yugal, ocasionalmente se encuentra hipertrofia gingival. Se ha descrito también afectación de la mucosa faríngea, laríngea, esofágica y anogenital. El daño ungueal, mucoso o ambos puede ser la única manifestación en la infancia.^{1,5,6}

Esta enfermedad frecuentemente se exacerba en verano, frente a la exposición a radiaciones ultravioletas, así como por traumatismos, infecciones bacterianas y virales, especialmente herpes simple.^{1,5,6}

La histopatología de la enfermedad de Darier se caracteriza en la epidermis por disqueratosis que lleva a la formación de cuerpos redondos y granos, acantólisis suprabasal que determina hendiduras y proliferaciones de papilas tapizadas por una sola capa de células basales, ascendentes e irregulares en el interior de las mismas. También se observa hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. La dermis muestra un infiltrado inflamatorio crónico.⁷

El tratamiento puede ser local, sistémico, quirúrgico o combinado. En el tratamiento local, pueden prescribirse cremas con urea o ácido láctico para disminuir la hiperqueratosis y escama. La colonización bacteriana puede controlarse con limpieza de las lesiones con antisépticos o antibióticos tópicos, aunque en casos severos se requieren antibióticos sistémicos. Los retinoides tópicos son efectivos, aunque muy irritantes, por lo que deben prescribirse con precaución. Es importante instruir a los pacientes acerca de la necesidad de evitar la exposición solar, el calor o la sudoración excesiva para prevenir posibles exacerbaciones.^{8,9} El tratamiento sistémico se basa en la administración de retinoides orales. La acitretina se prescribe a dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg al día (dosis inicial) y la isotretinoína se prescribe a dosis de 0.5 a 1 mg/kg al día. Ambas parecen tener eficacia seme-

jante, el beneficio es máximo al cabo de dos a tres meses. Las recurrencias de las lesiones luego de suspendido el tratamiento son habituales. Se desaconseja su administración permanente debido a los efectos colaterales.⁹⁻¹² También se ha descrito la administración de corticosteroides y ciclosporina por vía sistémica, con resultados poco favorables. De manera excepcional, puede indicarse electrocoagulación, cirugía, láser o los tres.^{13,14}

Existe la asociación de enfermedad de Darier con enfermedades reumatológicas, como espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.¹⁵

La administración de metotrexato se ha descrito en el tratamiento contra el síndrome de Sjögren asociado con enfermedad de Darier a dosis de 20 mg/semana en el que el seguimiento a tres meses los síntomas y lesiones cutáneas se habían reducido significativamente.¹⁶ Por lo anterior, contra la enfermedad de Darier existen múltiples tratamientos tópicos y sistémicos; sin embargo, la variabilidad y respuesta clínica también son diversas en los pacientes.

El diagnóstico diferencial incluye dermatitis seborreica (no afecta las uñas, las manos o los pies), enfermedad de Hailey-Hailey (no suele afectar las uñas), pénfigo, disqueratoma verrucoso, verruciformis acroqueratosis de Hopf (suele manifestarse desde el nacimiento) y enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria).¹⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 57 años de edad, originaria y residente de Querétaro, México, casada, tenía una hija. Fue referida a nuestra consulta con diagnóstico de enfermedad de Darier. Antecedentes de importancia: hipertensa desde hacía 14 años en tratamiento con losartán 100 mg al día. Negó padecer diabetes, dislipidemia o alergias.

Inició su dermatosis a los 10 años de edad con manchas eritematosas y costras en el cuello que posteriormente se diseminaron a la cara, los brazos, el abdomen y las piernas. Recordaba haberse aplicado fórmulas magistrales con esteroide con alivio parcial. En 1990 recibió etretinato 10 mg al día (era traído de España por un familiar) con mejoría clínica mayor del 50%. Debido a la dificultad de seguir con etretinato en 1992 inició isotretinoína 20 mg al día con mejoría clínica del 50%, que recibía por periodos de 6 a 8 meses; sin embargo, mostró empeoramiento de su dermatosis al suspender isotretinoína a los 2 o 3 meses. Desde hacía un año tuvo empeoramiento, a decir de la paciente, había sido el peor momento de su dermatosis, por lo que aumentó la dosis de isotretinoína a 60 mg al día, con mínimo alivio.

Al ser valorada en la exploración física, se observó una dermatosis diseminada de predominio en áreas seborreicas, afectaba la cara, los brazos en la cara externa, el tronco anterior y posterior, la región submamaria y los muslos, con incontables pápulas queratósicas confluentes de aspecto seborreico que formaban placas medianas y grandes con eritema moderado, escama y fisuras; en la región palmoplantar tenía engrosamiento con escama amarillenta y pápulas aplanadas; con una superficie corporal afectada del 20%. En la región ungueal tenía escotadura en "V", eritroniquia y estrías longitudinales. Todo lo anterior asociado con prurito moderado y dolor ardoroso. **Figura 1**

De acuerdo con la correlación clínica y antecedente ya conocido, el diagnóstico era compatible con enfermedad de Darier, por lo que se tomó biopsia de piel que reportó epidermis con hiperparaqueratosis, acantólisis con hendiduras suprabasales irregulares, con cuerpos redondos y granos (**Figura 2**), con lo que hizo la correlación clínico-patológica de enfermedad de Darier. La paciente ya estaba recibiendo isotretinoína a



Figura 1. Dermatitis diseminada a la cara, el tronco anterior y la región submamaria, con numerosas pápulas queratósicas confluentes que forman placas, con eritema moderado, escama y fisuras.

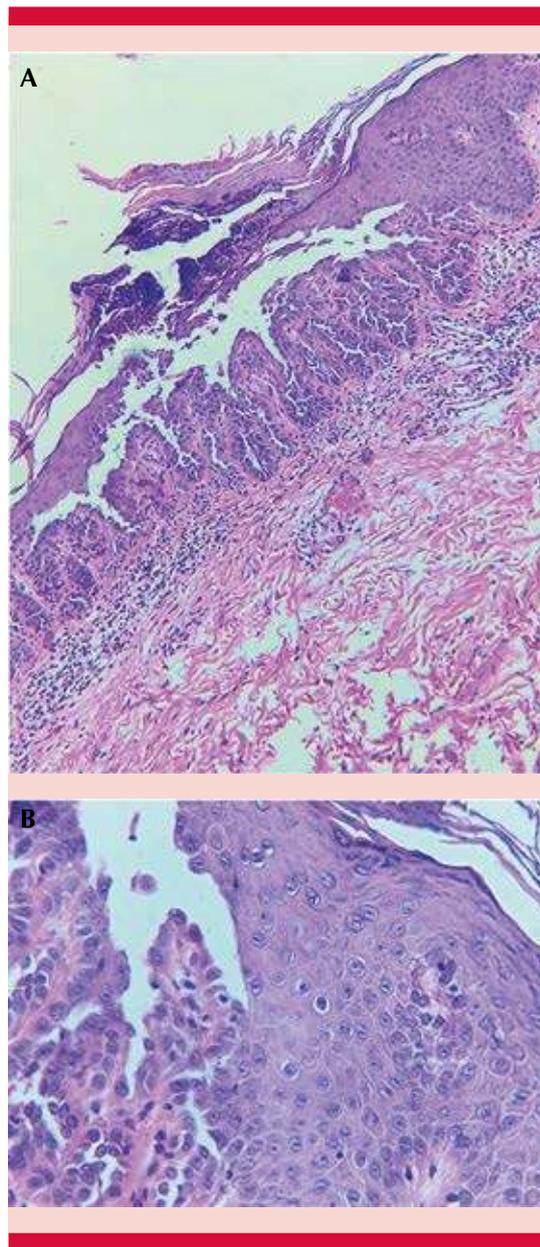


Figura 2. A. Estudio histopatológico: capa córnea con paraqueratosis y restos celulares. La epidermis con acantólisis con hendiduras suprabasales irregulares. HE 10x. **B.** En el acercamiento se observan las hendiduras, células acantolíticas, escasos cuerpos redondos. HE 60x.

dosis de 40 mg al día, por lo que se aumentó a 60 mg al día más prednisona 30 mg al día durante tres meses, con lo que tuvo alivio parcial del 30%; sin embargo, a pesar de continuar con el tratamiento, tuvo una nueva exacerbación. Al realizar el análisis de la bibliografía médica, se encontraron algunos reportes de la asociación de enfermedad de Darier con enfermedades reumatológicas en las que se prescribió metotrexato, con lo que tuvo alivio concomitante de su dermatosis, la administración de este medicamento es ampliamente conocida en nuestra especialidad, se prescribe en psoriasis, dermatitis atópica, pénfigo, con buen perfil de seguridad y eficacia; por lo anterior y previa realización de estudios de laboratorio (hemograma, pruebas de función hepática, renal y perfil de lípidos), al no haber contraindicación, se suspendió isotretinoína y se continuó metotrexato a dosis de 10 mg a la semana. Se dio seguimiento estrecho con los estudios de laboratorio mencionados; a seis meses de seguimiento la paciente obtuvo mejoría clínica mayor del 80% dada por disminución del eritema, escama, prurito, ardor y fisuras. **Figura 3**

DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier es una genodermatosis poco frecuente, por lo que es importante identificar sus lesiones características en la piel, las mucosas y las uñas.¹

Nuestra paciente tenía un cuadro clínico característico de pápulas queratósicas confluentes que formaban placas en áreas seboreicas, como la cara, el tronco anterior y posterior y los pliegues submamaros. Las uñas son un sitio anatómico de suma importancia durante la exploración física, en este caso se observó eritroniquia, estrías longitudinales y la clásica escotadura en "V", sin afección de mucosas, lo que es poco frecuente y ocurre en el 10 al 15% con pápulas blancas umbilicadas en el paladar y las encías.¹⁸



Figura 3. Imágenes clínicas a los seis meses de seguimiento de tratamiento con metotrexato a dosis de 10 mg a la semana. Mejoría clínica mayor del 80%, disminución del eritema, escama, prurito, ardor y fisuras.

Sabemos que la enfermedad se asocia con la mutación del gen ATP2A2 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23- 24,1) codifica a la isoforma 2 de bomba ATPasa calcio (SERCA2) del retículo sarcoplásmico, responsable de la regulación de las señales de calcio dependientes. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que esta mutación genera las lesiones no está del todo claro.

En el estudio histopatológico de piel, en lesiones papulares iniciales se observan 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 que suelen ser característicos en esta enfermedad. La disqueratosis y acantólisis ocurren preferentemente alrededor de las glándulas sudoríparas y salivales, así como en las aperturas foliculares. A la microscopía electrónica se observan cambios en los tonofilamentos que se separan de los desmosomas.^{17,19}

No existe un tratamiento específico contra la enfermedad de Darier, actualmente consiste en mejorar las medidas generales del cuidado de la piel, identificar factores exacerbantes y fotoprotección adecuada. Con respecto al prurito, podemos prescribir antihistamínicos. En los casos leves, la variante segmentaria o ambos se ha reportado la prescripción de tratamiento tópico con retinoides, principalmente ácido retinoico, tazaroteno, adapaleno al 0.1% o ambos, asociados con emolientes y queratolíticos durante seis semanas. También se han prescrito antibióticos tópicos, calcipotriol y tacrolimus con respuesta variable.²⁰

En casos severos la administración de retinoide oral está indicada a dosis de 0.5 a 1 mg/kg al 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; sin embargo, se desaconseja su administración prolongada por los efectos secundarios. En casos resistentes se ha prescrito ciclosporina y esteroides sistémicos, entre otros.^{17,18} De manera excepcional y de contar con el recurso puede usarse electrocoagulación, cirugía, láser o los tres.²¹

El metotrexato es un fármaco que puede ser muy útil para tratar diferentes procesos cutáneos inflamatorios y neoplásicos. Se ha descrito su eficacia en psoriasis, pitiriasis liquenoide aguda y variceliforme, pénfigo, penfigoide, dermatomiositis, lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico y cutáneo subagudo), esclerodermia, vasculitis (de pequeño vaso, poliarteritis nudosa cutánea), pioderma gangrenoso, dermatitis atópica, sarcoidosis y procesos linfoproliferativos (papulosis linfomatoide, micosis fungoide, síndrome de Sézary).²² El metotrexato se prescribe en el tratamiento contra la psoriasis desde finales de 1950 y sigue siendo uno de los tratamientos más prescritos a largo plazo en la psoriasis de moderada a grave, especialmente si existe artritis psoriásica acompañante. Su efectividad en el tratamiento contra la psoriasis se descubrió por casualidad en un paciente que estaba siendo tratado con metotrexato por su artritis reumatoide y en el que se observó que también se curaban sus lesiones de psoriasis.¹

Por lo anterior, y ante la experiencia con este fármaco, se decidió iniciar metotrexato a dosis de 10 mg a la semana, con lo que se obtuvo mejoría paulatina del 50% a 2 meses y mejoría mayor del 80% al cabo de 6 meses, a decir de la paciente, el mejor momento de su dermatosis. La paciente continúa en seguimiento por nuestro servicio.

El pronóstico de esta enfermedad es crónico e impredecible, cursa con exacerbaciones y remisiones asociadas con múltiples factores exacerbantes, como sobreinfección bacteriana, exposición solar severa y, de igual forma, con la gran variabilidad clínica obtenida de los tratamientos actuales.

REFERENCIAS

- Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 40-50. doi. 10.1016/0190-9622(92)70154-8.
- Godic A, Korošec B, Miljković J, Kansky A, et al. Four novel ATP2A2 mutations in Slovenian patients with Darier disease. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (5): 819-23. doi. 10.1016/j.jaad.2009.07.031.
- Neira MF, Di Noto LL, Chiovino L, Sánchez G, et al. Enfermedad de Darier palmoplantar. *Dermatol Argent* 2010; 60: 63-66.
- Pueyo S. Otras enfermedades con trastornos de la queratinización. En: Pueyo S, Massimo J. *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*. 1ª ed. Buenos Aires: Artes Gráficas Buscki, 1999; 350-355.
- Paller AS, Mancini AJ. Hereditary disorders of cornification. En: Hurwitz: *Clinical pediatric dermatology*. 3ª ed. Elsevier Saunders, 2006; 119-120.
- Cardoso CL, Freitas P, Taveira LAA, Consolaro A. Darier disease: case report with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 404-406.
- Johnson B, Honig P. Enfermedades congénitas (genodermatosis). Lever W. Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*. 8ª ed. Buenos Aires: Intermédica, 1999; 125-127.
- 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.
- Micali G, Nasca MR. Tazarotene gel in childhood Darier's disease. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 243-244.
- Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG, Krueger GG, et al. Isotretinoin treatment of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 721-726. doi. 10.1016/s0190-9622(82)80052-2.
- Burkhart CG, Burkhart CN. Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1001-1002. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70168-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70168-9)
- Oster-Schidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1999; 141: 603-604. doi. 10.1046/j.1365-2133.1999.03089.x.
- Toombs EL, Peck GL. Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1277-1280. doi. 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03147.x.
- Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 420-423. doi. 10.1111/j.1524-4725.1985.tb01294.x.
- Pignataro F, Marigliano B, Sambataro G, Afeltra A. Darier's disease and rheumatoid arthritis: a new association and a review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2016; 20 (12): 2146-2147. doi. 10.1111/1756-185X.12841.
- Topal IO, Kamali GH, Gokdemir G, Gungor S. Concomitant Darier's disease and Sjögren's syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 579. doi. 10.4103/0378-6323.144233.
- Di Martino B, Giardina R, de Lacarrubba LF. Enfermedad de Darier-White (queratosis folicular). Descripción de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales. *Rev Esp Patol* 2010; 43: 176-9. doi. 10.1016/j.patol.2010.06.007.
- Koch CB. Enfermedad de Darier-White clásica y lineal. *Rev Argent Dermatol* 2009; 90: 142-151.
- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. *Rook's Text-book of Dermatology*. 8ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010; 19: 81-19.85.
- Lavorato FG, Azulay-Abulafia L, Ramos V, Lago D, et al. Case for diagnosis: Linear Darier. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 656-658. doi. 10.1590/abd1806-4841.20132251.
- Katz TM, Firoz BF, Goldberg LH, Friedman PM. Treatment of Darier's disease using a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg* 2010; 36 (1): 142-6. doi. 10.1111/j.1524-4725.2009.01369.x.
- Gubner R, August S, Ginsverg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951; 221: 176-82.