

## HAGA SU DIAGNOSTICO

Dres. L. Brufau, L. Ponti, D. Peroni, B. Cervini, M. Nogales, A. Laterza, A. Pierini

### CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino, de 15 años de edad, que presenta retraso madurativo y lesiones cutáneas de varios años de evolución.

Antecedentes familiares: padre, abuelo, tíos y primos paternos con lesiones cutáneas similares a las del paciente.

Al examen físico presenta pápulas foliculares y perifoliculares con tapones queratósicos, pruriginosas, ubicadas en región interescapular, paravertebral y abdominal (Figura 1). En el dorso de las manos pueden observarse pápulas aplanadas con-

formando un empedrado (Figura 2). En las uñas de las manos y de los pies se observa hiperqueratosis subungueal, estriaciones longitudinales rojas y blancas y melladura en "V" del borde distal de las mismas (Figura 3).

Se decide realizar estudio histopatológico (protocolo nº 00-1989) que informa: "Tapón córneo relleno con queratina y cuerpos redondos. Debajo del mismo se observan células disqueratósicas en la epidermis y una fisura intraepidérmica suprabasal (Figura 4).



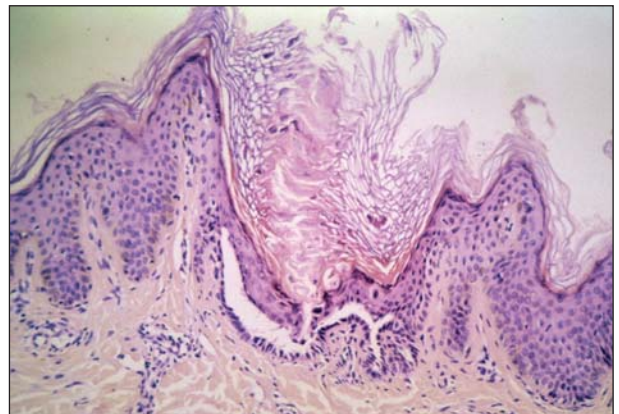
**Figura 1:** Pápulas foliculares y perifoliculares con tapones queratósicos.



**Figura 3:** Hiperqueratosis subungueal, estriaciones longitudinales rojas y blancas, y melladura en "V".



**Figura 2:** Lesiones papulosas planas conformando un empedrado.



**Figura 4:** Tapón córneo relleno con queratina y cuerpos redondos. Debajo del mismo se observan células disqueratósicas en la epidermis y una fisura intraepidérmica suprabasal.

Servicio de Dermatología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

**¿CUAL ES SU DIAGNOSTICO?**

## ENFERMEDAD DE DARIER

La enfermedad de Darier, también conocida como disqueratosis folicular, fue descrita en forma independiente por White y Darier en 1889.

La enfermedad de Darier tiene un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable<sup>1</sup>.

La causa de esta enfermedad es la mutación de un gen ATP2A2 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24,1) que codifica a la isoforma 2 de bomba ATPasa calcio (SERCA2) del retículo sarcoplásmico, responsable de la regulación de las señales de calcio dependientes. 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 cual la pérdida de la función de la SERCA 2 da origen a la enfermedad<sup>1-5</sup>.

La Enfermedad de Darier-White (EDW) comienza en la primera o segunda década de la vida, con un pico de aparición en la pubertad, afectando a ambos sexos por igual. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas aisladas, foliculares y perifoliculares ásperas, costrosas y pruriginosas, con frecuencia malolientes y desfigurantes<sup>1</sup>. Se localizan predominantemente en áreas seboreicas (cuero cabelludo, zona centroracial, cuello, tronco y grandes pliegues) aunque pueden aparecer en cualquier sector de la piel. Estas lesiones pueden aparecer inicialmente como pápulas color piel normal, que pronto se cubren con una costra escamosa, áspera de color amarillento o marrón claro, pudiendo confluir, especialmente en los pliegues, formando placas hipertróficas, verrugosas y malolientes como consecuencia de la sobreinfección bacteriana. En el dorso de las manos y pies suelen aparecer pápulas aplanadas semejantes a verrugas planas que pueden confluir dando un aspecto de empedrado; y en las palmas y plantas puede observarse queratodermia punteada o difusa<sup>2,5-7</sup>.

En el cuero cabelludo aparecen escamas gruesas amarillentas, de aspecto seboreico que pueden comprometer grandes áreas observándose excepcionalmente alopecia cicatrizal.

Asimismo, las lesiones pueden limitarse a un área del cuerpo, siguiendo las líneas de Blaschko, semejando un nevo epidérmico. Esta forma clínica, probablemente esté relacionada con mosaicismos causados por mutaciones en la embriogénesis temprana<sup>1-2,4</sup>.

La afectación ungueal, puede llegar a estar presente en el 60% de los pacientes, se manifiesta por estriaciones longitudinales rojizas y blancas, hiperqueratosis subungueal dolorosa, adelgazamiento de la placa ungueal con melladura en "V" del borde distal y hemorragias subungueales.

El compromiso de la mucosa oral se caracteriza por pápulas aplanadas, blanquecinas y milimétricas de aspecto rugoso, asintomáticas, que suelen localizarse en paladar, encías, lengua y mucosa yugal, con hipertrofia gingival en casos aislados. Se ha descrito también compromiso de la mucosa faríngea, laríngea, esofágica y anogenital<sup>1,4,6,8</sup>. Los cambios ungueales y/o mucosos pueden ser, en algunos casos, las únicas manifestaciones<sup>1,4,7</sup>.

Se han reconocido asociaciones con obstrucción de glándulas salivales, agenesia renal y testicular, quistes óseos y desórdenes neuropsiquiátricos tales como depresión, psicosis, epilepsia, retardo mental y encefalopatía<sup>1,6-8</sup>.

Esta patología frecuentemente empeora en verano, frente a la exposición a radiaciones ultravioletas, como así también por traumatismos e infecciones bacterianas y virales, especialmente por herpes simple.

Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta se encuentran la dermatitis seboreica, el pénfigo familiar benigno o enfermedad de Hailey-Hailey, el pénfigo foliáceo, y en la forma localizada, el nevo epidérmico<sup>1</sup>.

La histopatología de la Enfermedad de Darier es característica: en la epidermis se observa disqueratosis que lleva a la formación de cuerpos redondos en el estrato espinoso, y granos en el estrato córneo. También se observa acantólisis suprabasal que determina hendiduras o lagunas, y proliferaciones de papilas tapizadas por una sola capa de células basales, ascendentes e irregulares, en el interior de las lagunas. Las células acantolíticas dentro de las lagunas muestran diversos grados de queratinización prematura. También se observa hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. La dermis muestra un infiltrado inflamatorio crónico<sup>9</sup>.

Es importante evitar la exposición solar, el calor o la sudoración excesiva para prevenir posibles exacerbaciones<sup>1</sup>.

El tratamiento puede ser local, sistémico, quirúrgico o combinado<sup>2,5-7</sup>.

En cuanto al tratamiento local se utilizan cremas humectantes y emolientes con urea o ácido láctico para disminuir la irritación y descamación. Además, pueden utilizarse cremas o lociones con corticoides de alta potencia como antiinflamatorios. Para evitar la sobreinfección bacteriana se indican limpieza con antisépticos locales y cremas con antibióticos y en casos severos se requieren antibióticos sistémicos.

Los retinoides tópicos (isotretinoína, tretinoína, adapaleno o tazarotene) son efectivos aunque muy irritantes.

El tratamiento sistémico se basa en el uso de retinoides orales los cuales reducen la hiperqueratosis y controlan el mal olor<sup>1-7</sup>. Se utilizan en dosis menores que las indicadas para otros trastornos de la queratinización; sin embargo la tendencia de los retinoides a producir fragilidad epidérmica puede exacerbar el componente acantolítico de esta enfermedad<sup>2-7</sup>. Las recurrencias de las lesiones luego de suspendido el tratamiento con retinoides son habituales; por lo que se desaconseja su uso permanente dados los numerosos efectos adversos que presentan estas drogas<sup>7</sup>.

También se ha descrito el uso de corticoides y ciclosporina por vía sistémica con resultados poco favorables<sup>1-7</sup>.

El tratamiento quirúrgico (electrocoagulación, cirugía, ablación por láser) sólo se utiliza en aquellos pacientes con lesiones hipertróficas, recalcitrantes y/o extensas<sup>2,7,10</sup>.

Nuestro paciente recibió tratamiento con cremas emolientes con ácido láctico al 12% y ácido retinoico al 0,025% con remisión parcial de sus lesiones.

#### LECTURA RECOMENDADA

1. Goldsmith LA, Baden HP. Darier-White disease (keratosis follicularis) and acrokeratosis verruciformis. In: Freedburg IM, Eizen AZ, Wolff K, et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 595-600.
2. Hohl D, Mauro T y Görög JP. Enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al., eds. Dermatología. Edinburgo: Mosby, 2003: 823-828.
3. Kim C, Fangman F. Keratosis follicularis (Darier-White Disease), with an unusual palmoplantar keratoderma. Dermatol Online J. 27 de Enero de 2007 vol. 13, nro 1.
4. Sánchez Gómez, A. Enfermedad de Darier, en Larralde de Luna, M; González, AC; Schroh, RO. Dermatología pediátrica. 2da edición. Ed. Journal, Buenos Aires, 2010: 157-158.
5. Godic A, Korošec B, Miljkovi J, et al. Four novel ATP2A2 mutations in Slovenian patients with Darier disease. J Am Acad Dermatol. 2010; 62, 819-823.
6. Paller AS, Mancini AJ. Hereditary Disorders of Cornification. In: Hurwitz. Clinical pediatric dermatology. 3rd edition. Elsevier Saunders, Chicago 2006: 107-124.
7. Burge SM, Wilkinson ID. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. J Am Acad Dermatol. 1992; 27,1: 40-50.
8. Cardoso CL, Freitas P, Taveira LAA, Consolaro A. Darier disease: case report with oral manifestations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11: 404-6.
9. Lever, W; Schaumburg-Lever, G. Histopatología de la Piel. 8ª Ed. Intermédica, Buenos Aires. 1999: 125-127.
10. Tracy M K, Bahar FF, Goldberg LH, et al. Treatment of Darier's Disease Using a 1,550-nm Erbium-Doped Fiber Laser. J Cutan Pathol. 2009; 36:1001-4.