Enfermedad de Darier lineal, causa poco frecuente de prurito en el adulto: serie de casos

Linear Darier disease, infrequent cause of pruritus in the adult: Case series

Ana L. Gallmann^{1*}, Julieta R. Brusa¹, M^a Noelia Andrade¹, Valeria E. Rossello¹, Virginia R. López-Gamboa¹, M^a Veronica Reyes¹, Andrés Guidi² y Mariana B. del Valle-Papa¹

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

Resumen

La enfermedad de Darier o disqueratosis folicular es una genodermatosis autosómica dominante. Se sabe que la variante segmentaria de la enfermedad, limitada a un segmento corporal y de la cual se conocen dos formas, es causada por un mosaicismo somático. Presentamos dos pacientes con enfermedad de Darier lineal con manifestaciones clínicas de la forma segmentaria tipo 1.

Palabras clave: Enfermedad de Darier lineal. Enfermedad de Darier segmentaria. Disqueratosis folicular. Prurito. Dermatoscopia.

Abstract

Darier's disease or follicular dyskeratosis is an autosomic dominant genodermatosis. It is known that the segmental variant of the disease limited to a body segment and of which two forms are found, is caused by a somatic mosaicism. We present two patients with linear Darier's disease with clinical manifestations of the type 1 segmental form, with involvement of a body segment, without involvement of other body regions.

Key words: Linear Darier disease. Segmental Darier disease. Follicular dyskeratosis. Pruritus. Dermatoscopy.

Introducción

La enfermedad de Darier (ED) o disqueratosis folicular es una genodermatosis autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen *ATP2A2*, con manifestaciones cutáneas que comprometen principalmente zonas seboreicas. Existe una variante segmentaria, con características clínicas típicas de la enfermedad, limitada a un segmento corporal, siguiendo un patrón lineal¹. Presentamos dos casos de ED lineal

(EDL), como causa poco frecuente de prurito en pacientes adultos.

Casos clínicos

En el primer caso se presenta una paciente de sexo femenino, de 41 años de edad, sin antecedentes personales patológicos ni familiares vinculables con el motivo de consulta, alérgica a los antiinflamatorios no esteroideos y al níquel, que consultó por presentar

Correspondencia:

*Ana L. Gallmann
E-mail: dermatocurf@gmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 01-08-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000018

Disponible en internet: 14-12-2020

Med Cutan Iber Lat Am. 2020;48(2):115-118

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lesiones cutáneas pruriginosas en la región inguinal derecha, de un año de evolución (Fig. 1). El segundo caso corresponde a un paciente de sexo masculino, de 55 años de edad, con antecedentes personales de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina sódica, sin antecedentes familiares de relevancia, quien consultó por presentar desde la adolescencia lesiones cutáneas en el dorso y flanco derecho, siguiendo las líneas de Blaschko, que desde hace un año se asociaban a prurito (Fig. 2).

Al examen físico dermatológico, en ambos pacientes, se observaron pápulas parduzcas, hiperqueratósicas, perifoliculares, con descamación fina, de 2 a 3 mm de diámetro, las cuales confluían formando placas de distribución lineal. Mediante dermatoscopia, se observaron áreas sin estructura, con sectores amarillento-amarronados, poligonales, algunas con halo blanquecino, con y sin escamas, y estructuras homogéneas rosadas (Fig. 3).

En ambos casos se descartó compromiso ungueal, de palmas, plantas y mucosas. Ante la sospecha diagnóstica de EDL versus enfermedad de Grover segmentaria, Hailey-Hailey, dermatitis de contacto o liquenificación crónica por rascado, en el primer caso, y de EDL, nevo epidérmico lineal o liquen lineal, en el segundo caso, se realizaron biopsias cutáneas y estudio histopatológico. Los resultados de la histopatología informaron acantosis con hendiduras suprabasales extendidas de modo irregular por el estrato espinoso, queratinización precoz y anormal con formación de células disqueratósicas en el estrato espinoso (cuerpos redondos) y en el estrato córneo (granos), papilomatosis e hiperqueratosis asociada a tapones de queratina dentro de los folículos sebáceos (Fig. 4). Con base a la clínica y el informe histopatológico, se arribó al diagnóstico de EDL en ambos casos.

En la primera paciente se instauró tratamiento con mometasona 0.1% crema tópica, dos veces por día, para mejorar la sintomatología. La paciente no regresó a control. En el segundo paciente se inició tratamiento con hidroxicina clorhidrato 25 mg cada 24 h vía oral, tretinoína 0.1% crema tópica cada 24 h y humectación, y presentó notable mejoría del prurito. Además, se solicitó análisis de laboratorio general para instaurar tratamiento con acitretina. Sin embargo, ante la mejoría sintomática y al evidenciarse hipertrigliceridemia previamente desconocida (290 mg/dl), se decidió posponer la terapia sistémica y se derivó al Servicio de Clínica Médica para control metabólico.

Figura 1. Caso 1. **A:** pápulas parduzcas hiperqueratósicas con distribución lineal en la región inguinal derecha. **B:** mayor proximidad.

Figura 2. Caso 2. **A:** pápulas parduzcas con distribución lineal, siguiendo las líneas de Blaschko en el dorso. **B:** mayor proximidad.

Figura 3. Dermatoscopia: áreas sin estructura, pseudocomedones, con sectores amarillento-amarronados, poligonales, con halo blanquecino, escamas y estructuras rosadas homogéneas.

Discusión

La ED, también conocida como *queratosis folicular* o *disqueratosis folicular*, es una genodermatosis

Figura 4. Estudio histopatológico, tinción hematoxilina-eosina: **A:** 10x. Acantholisis con hendiduras suprabasales, queratinización precoz y anormal con formación de papilomatosis e hiperqueratosis. **B:** 40x. Acantholisis suprabasal. Células disqueratósicas en estrato espinoso (cuerpos redondos) y córneo (granos).

autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *ATP2A2*, que codifica la enzima *SERCA2b*, la cual está encargada de regular la bomba Ca^{+} ATPasa de los queratinocitos. Dichas mutaciones resultan en cantidades insuficientes de enzima *SERCA2b* funcional, reduciendo los niveles de calcio en el retículo endoplásmico de células cutáneas, lo cual produce una alteración en el procesamiento, plegado y transporte de proteínas de unión. Epidemiológicamente, la ED es poco frecuente, puesto que la prevalencia es de 1 en 30,000 a 100,000 habitantes. Afecta por igual a ambos sexos, sin distinción de raza, manifestándose generalmente antes de la tercera década de la vida¹.

La forma lineal (EDL) fue descrita en 1906 y es aún menos frecuente que la presentación clásica, representando aproximadamente el 10% de todos los casos². En el año 2000 se demostró un mosaicismo genético para mutaciones del gen *ATP2A2* como causante de esta variante segmentaria³. Estas mutaciones se adquieren después de la concepción y están presentes solo en un grupo de células. No hay casos conocidos de transmisión vertical, lo cual podría atribuirse a que las células afectadas pertenecen a la línea somática^{4,5}.

Se conocen dos subtipos de mosaicismo somático de EDL. La forma segmentaria tipo 1 se caracteriza por presentar lesiones con una distribución lineal sobre un fondo de piel sana. Tal fenotipo se explica por una mutación poscigótica *de novo* en la etapa embrionaria, por lo que la mutación se expresa solo en el área de piel afectada. En cambio, en la forma segmentaria tipo 2, las lesiones lineales se presentan asociadas a una ED generalizada, observándose un área de mayor manifestación clínica. Dicho fenómeno se explicaría

por una primera mutación en la línea germinal generando un individuo heterocigoto, seguida de una mutación poscigótica con la consecuente pérdida de heterocigosidad en una región circunscripta^{3,5,6}. En el caso de nuestros pacientes, ante la distribución lineal de las lesiones, la ausencia de afectación de otros territorios cutáneos y la falta de antecedentes familiares de la enfermedad fueron clasificados en el subtipo segmentario tipo 1.

Clínicamente, la EDL, se presenta con lesiones idénticas a la forma clásica, pero con una distribución que sigue las líneas de Blaschko. Se manifiesta con pápulas queratósicas, a veces costrosas, color pardo, que tienden a confluir formando placas. Afecta con mayor frecuencia tronco y extremidades. La mayoría de las veces se asocia a prurito moderado. Se caracteriza por presentar una evolución crónica, con fluctuaciones y tendencia a empeorar durante el verano, con el sudor, el calor, los rayos ultravioleta (UV), el estrés y las infecciones¹⁻³.

La característica dermatoscópica más común es un área pardo-amarillenta central rodeada por un halo blanquecino con vasos puntiformes o lineales. También pueden observarse áreas homogéneas, sin estructura, rosadas, de forma poligonal o redondeada y algunas escamas blancas. El área central amarillenta-parduzca y su halo blanquecino corresponderían a hiperqueratosis compacta y acantosis, mientras que el fondo y los vasos rosados se deberían a la inflamación dérmica⁷.

El diagnóstico se lleva a cabo teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas, los antecedentes personales y el estudio histopatológico. El diagnóstico definitivo se realizaría demostrando, mediante tecnología NGS (*Next Generation Sequencing*) para exoma clínico dirigido⁸, que la mutación solo está presente en las áreas afectadas de piel⁶. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad en nuestro medio, es un estudio de alto costo y, por lo tanto, no se solicita de manera rutinaria.

En el estudio histopatológico podemos observar acantholisis con formación de hendiduras suprabasales y disqueratosis con presencia de dos tipos de células disqueratósicas: los «cuerpos redondos», que corresponden a queratinocitos acantolíticos de mayor tamaño en el estrato espinoso, y los «granos», que son células pequeñas y ovaladas en el estrato córneo. Además, la epidermis que cubre las zonas de acantholisis y disqueratosis presenta papilomatosis e hiperqueratosis. En dermis superficial puede existir un infiltrado perivascular leve¹.

La diferenciación de otras dermatosis Blaschko-lineares adquiridas puede ser bastante desafiante. Patologías como la enfermedad de Hailey-Hailey,

Grover lineal, NEVIL, liquen estriado y psoriasis lineal pueden plantearse como diagnósticos diferenciales, en correlación con la clínica de cada paciente^{1,2,6}.

Las opciones de tratamiento sintomático incluyen agentes tópicos y sistémicos. En aplicación tópica, el uso de emolientes con urea 20% o ácido láctico 12% sirve para disminuir la hiperqueratosis. También se ha reportado respuesta con corticosteroides de mediana y alta potencia, diclofenaco sódico 1%, 5-fluorouracilo 1%, tacrolimus 0.1% y/o retinoides (tretinoína 0.05%, adapaleno 0.1%, tazaroteno 0.1%)⁹⁻¹¹.

La terapéutica sistémica por vía oral, incluye corticosteroides por periodos cortos (prednisolona 40 mg/día, realizando la suspensión en dosis decrecientes), retinoides (isotretinoína 0.5 mg/kg/día, acitretina 0.25-0.5 mg/kg/día o alitretinoína 30 mg/día), antibióticos por su función antiinflamatoria (tetraciclinas), ciclosporina (2.5 mg/kg/día) y naltrexona (4.5 mg/día) asociada a magnesio (200 mg/día)^{9,12,13}.

Se han descrito terapias físicas como dermoabrasión, ablación con láser (CO₂ fraccionado, Er:YAG), terapia fotodinámica y, para las formas generalizadas, radioterapia con haz de electrones. Como medidas generales se debe evitar la exposición a factores agravantes como la luz solar, el calor, la sudoración y la fricción. La mayoría de las veces se realizan terapéuticas combinadas debido a la etiología de la patología, la refractariedad al tratamiento y a la variabilidad individual¹⁴.

Destacamos el interés de la publicación debido a que se trata de una variante infrecuente de ED, que puede manifestarse como causa poco común de prurito en el adulto, y que representa un desafío diagnóstico y terapéutico.

Conflicto de intereses

Los autores participantes de esta publicación declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Hohl D. Enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey. *Dermatología*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018; p. 944-50.
2. García Arpa M, Flores Terry MA, Villasanti Rivas N, Gómez E, Monserrat F, Ramos Rodríguez C. Enfermedad de Darier lineal en 5 pacientes. *Piel*. 2017;32(9):535-9.
3. Guerra L, Pedicelli C, Proto V, Condorelli AG, Mazzanti C, Castiglia D. A Postzygotic ATP2A2 Novel Mutation Identified by Next-generation Sequencing in Mosaic Darier Disease. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:115-6.
4. Darier disease. Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine. [Fecha de descarga: 30 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/darier-disease#genes>
5. Koch CB. Enfermedad de Darier White clásica y lineal. *Rev Argent Dermatol*. 2009;90:142-51.
6. Antonov D, Wiegand C, Schliemann S, Elsner P. Segmental Darier's disease of unusually late Onset. *JDDG*. 2018;16 (11):1365-6.
7. Errichetti E, Maione V, Pegolo E, Stinco G. Dermoscopy: a useful auxiliary tool in the diagnosis of type 1 segmental Darier's disease. *Dermatol Pract Concept*. 2016;6 (2):53-5.
8. Lay-Son G, León L. Perspectivas actuales sobre el diagnóstico genómico en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(1):3-11.
9. Burge S, Hovnanian A. Trastornos acantolíticos de la piel. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina general*. 8.ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 551-63.
10. Kaga-Kamijo M, Ikeda S. Successful treatment with diclofenac sodium 1% gel of a case of suspected Darier disease. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(4):447-9.
11. Soenen A, San Juan M, Daguzé J, Peuvrel L, Quéreux G, Dreno B. Combination of alitretinoin and topical 5-fluorouracil in Darier disease. *JAAD Case Rep*. 2019;5(1):75-7.
12. Sfecci A, Orion C, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Extensive Darier Disease Successfully Treated with Doxycycline Monotherapy. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(3):311-5.
13. Abdulhadi J, Litvinov I, Netchiporouk E. Naltrexone for the Treatment of Darier and Hailey-Hailey Diseases. *J Cutaneous Med Surg*. 2019; 23(4):453-4.
14. Leung N, Cardones AR, Larrier N. Long-term improvement of recalcitrant Darier disease with photon and electron beam radiation therapy. *JAAD Case*. 2018;4(10):1062-4.