

**CASO CLINICO PATOLOGICO**

**REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA**

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología  
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# Enfermedad de Darier tratada con acitretina oral

**DARIER'S DISEASE TREATED WITH ORAL ACITRETIN**



**Oct - Dic 2013 | Vol. 94 N°4**

Caso clínico patológico  
Rev. argent. dermatol. 2013; 94 (4): 62 – 68 .  
Publicado en línea 2013, Diciembre / Published online December 2013.  
Enfermedad de Darier tratada con acitretina oral

#### Autores | Contacto

ML Uribe \*, JH Hurtado \*\*, JC Regazzi \*\*\* y B Kawa Kac \*\*\*\*

\* Médico Residente de Dermatología. Instituto de Dermatología Prof. Rubem David Azulay. Santa Casa de Misericórdia de Rio de Janeiro (RJ). Brasil.

\*\* Médico Residente de Dermatología. Instituto de Dermatología Prof. Rubem David Azulay. Santa Casa de Misericórdia de Rio de Janeiro (RJ). Brasil.

\*\*\* Profesor Asociado al Instituto de Dermatología Prof. Rubem David Azulay. Santa Casa de Misericórdia de Rio de Janeiro (RJ). Brasil.

\*\*\*\* Profesor Asociado al Instituto de Dermatología Prof. Rubem David Azulay. Santa Casa de Misericórdia de Rio de Janeiro (RJ).

Santa Casa de Misericórdia de Rio de Janeiro. Rua Santa Luzia, 206 – Centro Rio de Janeiro. Brasil. Instituto de Dermatología Prof. Rubem David Azulay.

E-mail: lorenauribe3@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## RESUMEN

La enfermedad de Darier (ED) descrita por Darier y White en 1889, es un trastorno autosómico dominante de la queratinización, causada por una mutación del gen ATP2A2, localizado en el cromosoma 12 que codifica para la bomba de calcio ATP-asa de tipo 2 del retículo sarco-endoplásmico (SERCA-2), que conduce a una queratinización anormal (disqueratosis) y pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos (acantolisis), con la consecuente formación de hendiduras suprabasales. Se caracteriza por alteraciones de la queratinización de la epidermis, uñas y mucosas. Presentamos el caso de un paciente masculino de 21 años, con lesiones cutáneas e histológicas características de (ED), quien realizó tratamiento con acitretina oral a una dosis de 30 mg al día, con respuesta favorable. Se plantea una alternativa terapéutica con retinoides orales para las lesiones crónicas y resistentes.

## PALABRAS CLAVES

Enfermedad de Darier; Disqueratosis; Terapéutica; Retinoides orales; Acitretina oral.

## SUMMARY

Darier's disease (DD) described by Darier and White in 1889 is an autosomic dominant disorder of keratinization, caused by a mutation of gen ATP2A2, located in the chromosome 12 encoding for calcium ATPase pump of sarcoplasmic reticulum type 2 (SERCA-2) leading to abnormal keratinization (dyskeratosis) and loss of intercellular adhesion of keratinocytes (acantholysis), with the consequent formation of suprabasal clefts. Characterized for abnormal keratinization in the epidermis, nails and mucosae. We present the case of a 21-year-old, male patient, with clinically and histologically confirmed (DD) treated with oral acitretin 30 mg for day with good response. We recommend an optional therapeutic treatment for chronic, itchy, recalcitrant lesions with oral retinoids.

## KEY WORDS

Darier's disease; Dyskeratosis; Therapy; Oral retinoids; Oral acitretin.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier (ED) es un trastorno autosómico dominante de curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Los casos leves requieren solo tratamientos locales, aquellos más graves de tratamientos sistémicos. Dado que esta enfermedad se manifiesta más frecuentemente en pacientes jóvenes y teniendo en cuenta, que su presencia podría afectar la calidad de vida del enfermo, se ofrece un tratamiento alternativo con retinoides orales para lesiones resistentes y crónicas, que no responden a otros tratamientos.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 21 años, que consultó por lesiones en la piel de dos años de evolución, con el antecedente familiar de una abuela materna con lesiones similares en piel. Al examen físico se evidencian pápulas poligonales eritematosas predominantemente foliculares, que se agrupan formando placas localizadas en cuello, nuca (retroauricular) y región torácica anterior ("V" de escote) ([Figs 1 y 2](#)). A nivel ungular presentaba indentación en "V y surcos longitudinales ([Fig 3](#)).



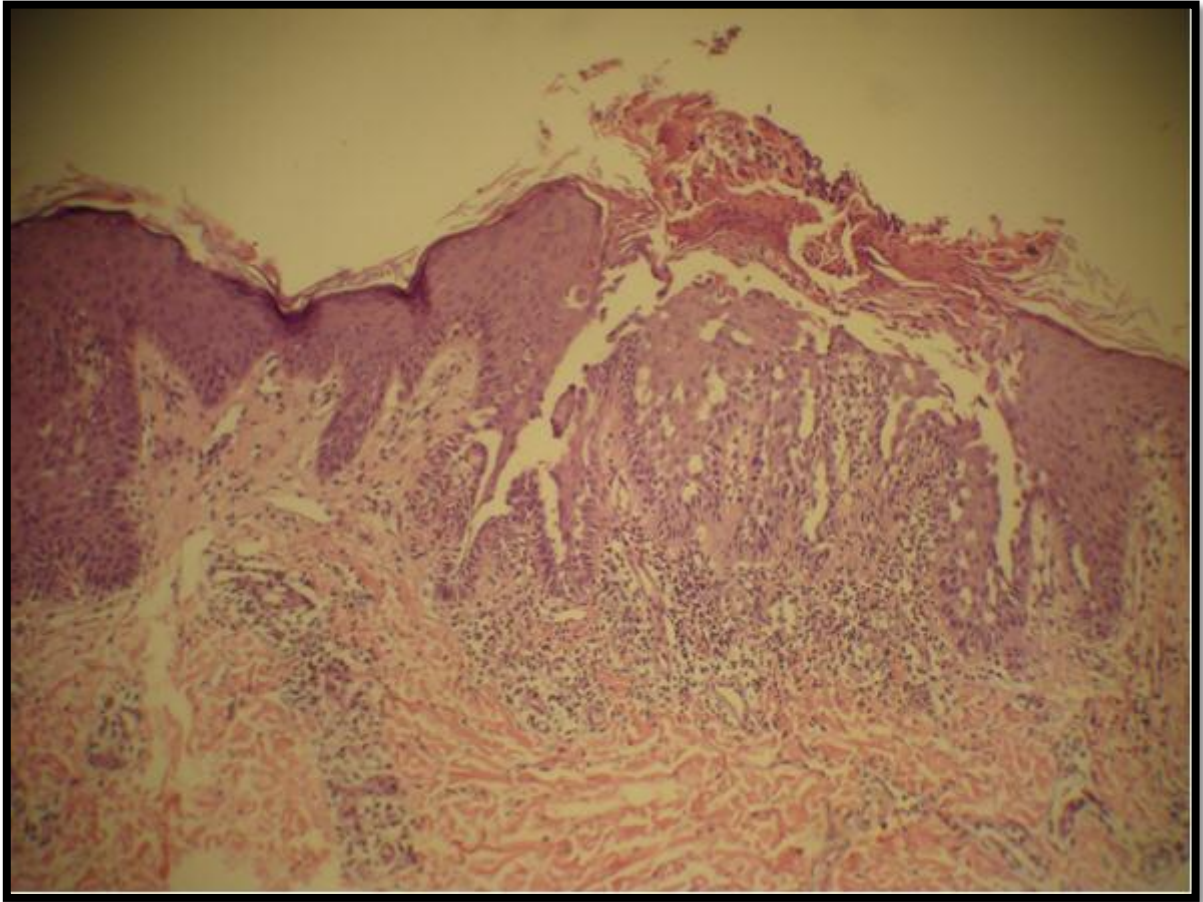


**Figs 1 y 2:** pápulas poligonales eritematosas, foliculares, formando placas en cuello, nuca y región torácica anterior.



**Fig 3:** a nivel ungular se observan indentación en V y surcos longitudinales.

Se realizó biopsia de piel que evidenció patrón de reacción de tipo disqueratosis acantolítica, compatible con enfermedad de Darier ([Fig 4](#)).



**Fig 4:** la biopsia mostró reacción de tipo disqueratosis acantolítica compatible con enfermedad de Darier.

Previamente, había recibido tratamiento con adapalene tópico, emolientes y terapia homeopática con escasa respuesta. Teniendo en cuenta que es un paciente adolescente con deterioro de la calidad de vida, se decidió realizar tratamiento sistémico con acitretina por vía bucal con una dosis de 30 mg/día. Se realizaron los controles clínicos y de laboratorio correspondientes, con buena tolerancia y sin complicaciones. Paciente con evolución satisfactoria con mejoría de la sintomatología y de las lesiones cutáneas.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier es un trastorno autosómico dominante de la queratinización, causada por una mutación del gen ATP2A2, localizado en el cromosoma 12 que codifica para la bomba de calcio ATPasa de tipo 2 del retículo sarco-endoplasmático (SERCA-2), que conduce a una queratinización anormal (disqueratosis) y pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos (acantolisis), con la consecuente formación de hendiduras suprabasales <sup>1,2,3,4</sup>.

Los signos aparecen a partir de los 11 años, aunque la mayoría de los pacientes presenta lesiones en la tercera y cuarta décadas de la vida, con similar incidencia en ambos sexos <sup>1</sup>. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de pápulas y placas pruriginosas, rugosas y escamosas de color piel; luego se cubren con una costra de color amarillento a parduzco, que con mayor frecuencia afectan las áreas seboreicas del cuerpo. Las uñas son delgadas, quebradizas, con una indentación en "V" distal y un engrosamiento subungueal característicos. Se observan surcos longitudinales, líneas rojas y blancas paralelas al eje mayor de las uñas. Las mucosas se afectan con frecuencia. En la región



yugal y palatina suelen detectarse micro pápulas blanquecinas, leucoplasiformes<sup>2,4</sup>. En nuestro caso hubo características similares a las descritas en piel y uñas, sin embargo, el paciente no presentaba lesiones a nivel de la mucosa.

Están descritos como factores desencadenantes de la enfermedad: el calor, la humedad, la radiación ultravioleta, los traumas mecánicos y el litio oral. Ciertas infecciones virales y microbianas suelen ser factores agravantes<sup>2,4</sup>.

En cuanto a la histopatología, el trastorno se caracteriza por una queratinización anormal, pérdida de adherencia epidérmica con acantolisis y la presencia de células disqueratósicas eosinofílicas en la capa espinosa (cuerpos redondos) y la capa córnea (granos)<sup>1,2,4,5</sup>.

La enfermedad de Darier generalmente tiene un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo. Por ello, se han aplicado numerosos tratamientos de acuerdo con el grado de gravedad: los casos leves requieren emolientes y protectores solares; los casos moderados y graves pueden requerir desde esteroides o retinoides hasta dermoabrasión, láser de dióxido de carbono o intervención quirúrgica, los que se han probado con éxito limitado<sup>6,8</sup>. Los esteroides tópicos de mediana potencia (clobetasol) controlan la inflamación en algunos casos; sin embargo, el efecto en la enfermedad generalmente es decepcionante para los pacientes. Los retinoides tópicos (isotretinoína gel, tretinoína crema o tazaroteno gel) reducen la hiperqueratosis en tres meses<sup>8</sup>.

Pacientes con enfermedad grave requieren tratamientos sistémicos. Los retinoides orales, como la isotretinoína y el acitretina, presentan buenos resultados. Son muy eficaces para reducir la hiperqueratosis y el componente papuloso de la erupción<sup>2,7,8</sup>. La acitretina, un retinoide monoaromático de segunda generación, es el derivado del ácido principal y el metabolito activo de etretinate. Se demostró su eficacia en un estudio de trece pacientes tratados con 30 mg, quienes después de 16 semanas presentaron mejoría, aunque con efectos adversos que incluyeron prurito y pérdida del cabello. En la práctica, la acitretina puede ser administrada a largo plazo o de forma intermitente<sup>4</sup>. La dosis inicial habitual de acitretina es de 10-25mg al día, esta puede ser aumentada gradualmente a medida que los síntomas lo permitan. En nuestro caso comenzamos con una dosis inicial de 20 mg durante 2 semanas y después incrementamos la dosis a 30 mg día con una tolerancia y respuesta favorables.

En las variantes resistentes también se pueden utilizar la ciclosporina (2,5 mg/kg/d) y el diltiazem (120 mg/d). Se describen casos tratados con terapia fotodinámica sola o en combinación con retinoides tópicos. Recientemente se han obtenido buenos resultados con ablación, mediante láseres de CO<sub>2</sub> y Erbium, solos o junto con procedimientos quirúrgicos. También se sugiere la utilidad de la terapia con haz de electrones ("electrón beam") para modalidades graves y localizadas de la enfermedad<sup>2</sup>.

El propósito de este trabajo es mostrar un paciente con manifestaciones clínicas e histopatológicas, características de la enfermedad de Darier, tratado con acitretina oral, que presentó regresión muy importante de sus lesiones. También ofrecer un tratamiento alternativo para determinadas manifestaciones clínicas resistentes, con sintomatología relevante y de evolución crónica, que no respondieron a otras terapéuticas.

## REFERENCIAS

1. Rojas R, Eraso R, Castellanos H. Enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 en una mujer de 43 años. Rev Asoc Colomb Dermatol 2013; 21 (1): 76-79.

2. Eimer L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, Rébora I, Anaya J. Enfermedad de Darier-White tratada con isotretinoína. Oral Darier-White disease treated with oral isotretinoin. Arch Argent Pediatr 2011; 109 (4): e63-e66 / e63.
3. Bing-Jun Shi, Mei Xue, Gui-Shu Zhong, Yang Jiang, De-Yu Chen, Jie Feng, Jing Hao, Qing-Chun Diao. The ATP2A2 gene in patients with Darier's disease: one novel splicing mutation. Inter J Dermatol 2012; 51: 1074-1077.
4. Cooper SM, Burge SM. Darier's Disease epidemiology, pathophysiology, and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4 (2).
5. Haught JM, Ashley JV. A 34-year-old man with Darier-White disease: a case report and review of the literature. WV Med J 2005; 101 (5): 214-216.
6. Sehgal V, Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease / keratosis follicularis. Inter J Dermatol 2005; 44: 184-189.
7. Bhat RM, Ullal KR, Pinto AC, Sukumar D. Darier-White disease in siblings responding to isotretinoin. Indian Dermatol Online J 2010; 1 (1).
8. López Ibarra M, Pulido Díaz N, Rentería I. Enfermedad de Darier. Informe de caso familiar y revisión bibliográfica. Dermatología Rev Mex 2010; 54 (4): 206-209.