

Minicaso

Enfermedad de Darier-White

Descripción clínica e histopatológica de tres casos

Darier-White disease. Clinical and histopathological description of three cases.

Alicia María Cock Rada

Luis Alfonso Correa Londoño

José Luis Ramírez Castro

RESUMEN

Presentamos tres familiares con diagnóstico de enfermedad de Darier-White (EDW), un trastorno cutáneo de carácter autosómico dominante. Histológicamente se caracteriza por acantolisis suprabasal, células epidérmicas disqueratósicas (células redondas) y gránulos en el estrato córneo. Ocurre por mutaciones en el gen ATP2A2 que regula la adhesión celular y la diferenciación de la epidermis.

Palabras clave: queratosis folicular, enfermedad de Darier, acantolisis suprabasal.

SUMMARY

We present three family members with Darier-White Disease (DWD), a skin disorder inherited in an autosomal dominant pattern. Typical histologic findings are suprabasal acantholysis, epidermal dyskeratotic cells ('corps ronds') and stratum corneum grains. DWD is caused by mutations in the ATP2A2 gene which regulates cell-to-cell adhesion and differentiation of the epidermis.

Key words: keratosis follicularis, Darier disease, suprabasal acantholysis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier-White (EDW) es una genodermatosis consistente en pérdida de la adhesión de las células epidérmicas y queratinización anormal de la piel.¹ Darier y White informaron por separado la enfermedad en 1889. La prevalencia de la EDW se estima en 1 en 55,000, afecta ambos sexos y no tiene predilección racial. La EDW se caracteriza por pápulas queratósicas y descamativas, que coalescen formando placas verrucosas principalmente en áreas seboreicas (cuero cabelludo, frente, orejas, cuello, tórax anterior y dorso) y región palmoplantar. En el 90% a 100% de los pacientes se observan cambios en las uñas que incluyen hiperqueratosis subungüea, estrías blancas y rojas y escotaduras en V en sus bordes libres. El compromiso puede ser grave, con formación de vesículas y placas costrosas, fétidas y dolorosas. Se han descrito lesiones en la mucosa oral, la faringe, la laringe, el esófago y la mucosa anorrectal. Las sobreinfecciones son frecuentes. Las lesiones se exacerban con el sol, el calor y la sudoración; mejoran mediante el tratamiento con retinoides, pero sin remisión total. Las manifestaciones se inician generalmente en la primera y segunda décadas de la vida. La apariencia física y el mal olor generado por las lesiones deterioran la calidad de vida del paciente.^{1,2,3}

Con frecuencia coexisten trastornos neuropsiquiátricos (retardo mental leve, epilepsia, trastorno bipolar y esquizofrenia).^{1,3}

Se han descrito algunas variantes de la EDW: la variante ampollosa, el tipo hemorrágico acral y la EDW segmentaria (inducida por mosaicismo postcigótico).⁴

Histológicamente, la EDW se caracteriza por: 1) leve infiltrado perivascular no específico en la dermis; 2) vellosidades dérmicas que protruyen en la epidermis; 3) desprendimiento suprabasal de la capa espinosa que forma lagunas con células acantolíticas; 4) células redondas epidérmicas disqueratósicas (cuerpos redondos); 5) gránulos en el estrato córneo.

Alicia María Cock Rada, Médica Unidad de Genética Médica, Universidad de Antioquia, Medellín.

Luis Alfonso Correa Londoño, Docente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.

José Luis Ramírez Castro, MD, MS, Coordinador de la Unidad de Genética Médica, Universidad de Antioquia, Medellín.

Correspondencia: Alicia M. Cock Rada o José Luis Ramírez Castro, Carrera 52D No. 62-29. Unidad de Genética Médica. Universidad de Antioquia. Teléfonos: 510 6063- 510 6931. Fax: 537 0611. e-mail: aliciacock@yahoo.com

Enfermedad de Darier-White. Descripción clínica e histopatológica de tres casos

La microscopía electrónica revela: pérdida de las uniones desmosómicas, agregación perinuclear de filamentos de queratina y vacuolización citoplasmática.⁴

CASOS CLÍNICOS

CASO N° 1

Paciente de sexo masculino, de 52 años, quien consultó por lesiones cutáneas presentes desde los 5 años de edad que se exacerban con el sol y la humedad. El paciente ha recibido tratamiento con retinoides y esteroides con mejoría parcial.

Antecedentes personales negativos. Antecedentes familiares: dos hijos (mujer y varón) con manifestaciones similares en la piel. No existía consanguinidad en la familia. Al examen físico: en la piel y anexos se encontraron placas con pápulas confluentes, hiperqueratósicas, color marrón-grisáceo, descamativas y agrietadas, principalmente en la región malar, pabellones auriculares y regiones retroauriculares. El cuero cabelludo estaba engrosado, sin alopecia, con escaso compromiso frontal. (Figura 1). El paciente no presentaba alteración de la mucosa oral. Los pliegues anteriores del cuello, el área periumbilical, las regiones inguinal y sacra estaban afectados.

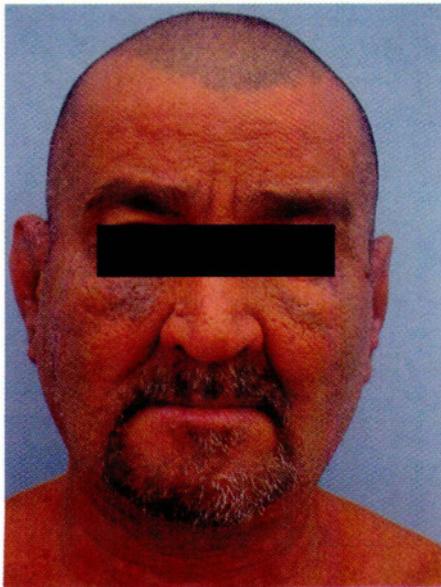


Figura 1. Placas con pápulas confluentes, hiperqueratósicas, color marrón-grisáceo en la región malar.

Se encontraron micropápulas eritematosas en el dorso y las palmas de las manos. Había compromiso plantar, principalmente de los talones. Uñas gruesas, con estrías blanquecinas y bordes libres con escotaduras (Figura 2). El examen cardiopulmonar, del abdomen, genitales y sistema neurológico fue normal.



Figura 2. Micropápulas en el dorso del pie, uñas gruesas, con estrías blanquecinas y bordes libres con escotaduras.

Estudio histopatológico de piel: Hendiduras suprabasales con presencia de células disqueratósicas, cuerpos redondos y granos, además de tapones córneos paraqueratósicos infundibulares (Figura 3).

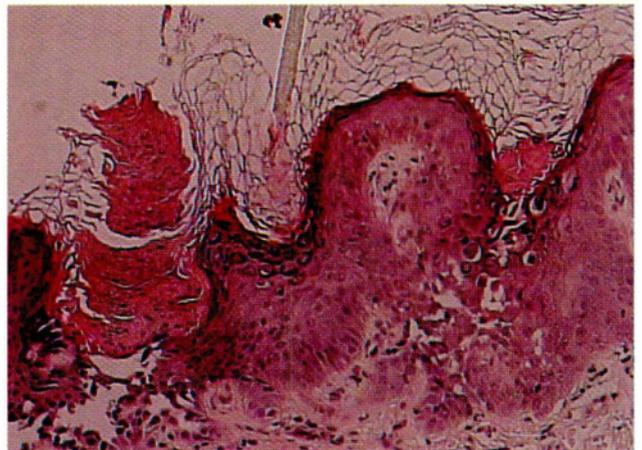


Figura 3. Hendiduras suprabasales con presencia de células disqueratósicas, cuerpos redondos y granos. Tapones córneos paraqueratósicos infundibulares. (H-E 40X)

Enfermedad de Darier-White. Descripción clínica e histopatológica de tres casos

CASO N° 2

Paciente de sexo femenino de 20 años de edad, hija del paciente previamente expuesto. La paciente refería lesiones cutáneas de evolución progresiva desde los 13-14 años de edad, que se exacerbaban con el calor y el estrés. La paciente recibió tratamiento con esteroides, antimicóticos y antibióticos en períodos de sobreinfección, con mejoría parcial. Dentro de sus antecedentes personales se documentó depresión. En sus antecedentes familiares se encontraban afectados de la misma enfermedad su padre y su hermano. No existía consanguinidad en la familia.

Al examen físico de la piel y anexos se encontraron placas con pápulas confluentes, hiperqueratósicas, eritematosas y descamativas, principalmente en la frente, la región infraorbitaria y el cuero cabelludo. Había escaso compromiso del cuello y la región inguinal. La paciente presentaba micropápulas eritematosas en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las uñas tenían estrías blanquecinas y bordes libres con escotaduras. Al examen cardiopulmonar, del abdomen, genitales y sistema neurológico no se encontró ninguna anomalía.

CASO N° 3

Paciente de sexo masculino, de 16 años de edad, hijo del paciente del caso N° 1 previamente expuesto. El paciente refería lesiones en la piel desde los 12 años de edad, que se exacerbaban con el sol, el calor y la humedad. Recibió tratamiento con esteroides y antibióticos, presentando mejoría parcial. Sus antecedentes personales eran negativos. Antecedentes familiares: ya mencionados.

Al examen físico de la piel y anexos se encontraban placas con pápulas confluentes, hiperqueratósicas, eritematosas y descamativas, con olor fétido, principalmente en la frente, el cuero cabelludo, las regiones malar y peribucal y las zonas laterales del cuello. También presentaba pápulas café, hiperqueratósicas en el dorso y la región interna de los muslos. No había compromiso inguinal o plantar. Las uñas tenían estrías blanquecinas y bordes libres con escotaduras. El examen cardiopulmonar, de abdomen, genitales y sistema neurológico era normal.

DISCUSIÓN

La EDW es una entidad de carácter autosómico dominante, con penetrancia completa y expresividad variable.³ Ocurre por mutaciones en el gen ATP2A2, que codifica para formar la bomba de calcio ATPasa del retículo sarco/endoplásmico tipo 2 (SERCA2). Esta bomba pertenece a la familia de bombas catiónicas tipo P que tienen un papel importante en la señalización del calcio intracelular. La SERCA2 se localiza en la membrana del retículo endoplásmico y transporta activamente el calcio citoplasmático al interior de éste. Las fluctuaciones del calcio intracelular influyen en la expresión génica y en la diferenciación celular. Se ha sugerido que este mecanismo es importante para la adhesión celular, la proliferación y la queratinización de la epidermis. Diversos análisis de ligamiento en familias afectadas, han mapeado el gen ATP2A2 en la región 12q23-q24.1. Hasta el momento no hay evidencia de heterogenicidad del locus.¹

En 1999, Sakuntabhai *et al.* lograron identificar trece mutaciones en este gen, incluyendo delecciones e inserciones en el marco de lectura, mutaciones del sitio de corte y mutaciones con sentido erróneo en los dominios funcionales. Posteriormente identificaron otras 24 mutaciones dispersas en el gen. Más del 50% de estas mutaciones producían un codón de terminación temprano, lo que llevó a los autores a proponer que la EDW se producía principalmente por haploinsuficiencia. Sin embargo, se observó gran variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar, lo cual sugirió que otros factores adicionales contribuyen al fenotipo.¹ Actualmente hay más de 100 mutaciones identificadas, sin relación genotipo-fenotipo aparente.⁵

CONCLUSIÓN

Los tres pacientes de la familia estudiada muestran claramente las características clínicas y los hallazgos histopatológicos informados en la literatura en relación con la EDW. El análisis de la genealogía sugiere un patrón de herencia autosómico dominante, con expresividad variable. Al parecer, el padre presentó una neomutación en el gen ATP2A2 que transmitió a sus dos hijos (mujer y varón).

En un futuro se les realizarán estudios moleculares a estos pacientes con el fin de identificar qué tipo de mutación está presente.

Enfermedad de Darier-White. Descripción clínica e histopatológica de tres casos

Bibliografía

1. Sakuntabhai A, Burge S, Monk S. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. *Hum.Mole.Genet.* 1999; 8: 1611-1619.
2. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am. Acad Derm* 1992; 27: 40-50.
3. Sybert VP. *Genetic skin disorders.* New York: Oxford University Press, 1997: 88-92.
4. McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man. Number 124200. The Johns Hopkins University, Baltimore. 1966-2004.
5. Woojin Ahn, Min Goo Lee, Kyung Hwan Kim, Shmuel Muallem. Multiple effects of SERCA2b mutations associated with Darier's disease. *J Biol Chem* 2003; 6:278, No. 23: 20795-20801.