



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



E-CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Darier acral hemorrágica



M.Á. Flores-Terry^{a,*}, M. García-Arpa^a, M. Llamas-Velasco^b, C. Mendoza-Chaparro^a
y C. Ramos-Rodríguez^c

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Darier;
Acral hemorrágica;
Retinoides

KEYWORDS

Darier disease;
Acral hemorrhagic lesions;
Retinoids

Resumen La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante, que se produce por la mutación de un gen, que produce una proteína que interviene en la regulación de los canales de calcio; presenta distintas manifestaciones clínicas y falta de consistencia genotipo/fenotipo. La variante acral hemorrágica se caracteriza por máculas, pápulas, vesículas y/o ampollas hemorrágicas en zonas acrales, puede asociar otras manifestaciones clásicas de la enfermedad de Darier en el mismo paciente o sus familiares; en la histopatología se evidencia disqueratosis y acantólisis suprabasal con formación de lagunas hemorrágicas. Reportamos 3 nuevos casos de esta variante desencadenados por traumatismo y evidenciando buena respuesta con retinoides.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acral Hemorrhagic Darier Disease

Abstract Darier disease is an autosomal-dominant inherited condition caused by mutation of a gene, which produces a protein involved in calcium channel regulation. The disease has a variety of manifestations and lacks consistent genotype-phenotype correlations. Acral hemorrhagic Darier disease causes macules, papules, vesicles and/or hemorrhagic blisters on the extremities. Other classic signs of the disease may be present in the same patient or relatives. Histopathology reveals dyskeratosis and suprabasal acantholysis with hemorrhagic lacunae. We report 3 new cases of this type of Darier disease triggered by injuries. Response to retinoid therapy was good.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad de Darier-White (ED) es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, poco frecuente, debida a la mutación del gen *ATP2A2* en el locus 12q23q24.1, que codifica una ATPasa (SERCA2) responsable de la regulación de las señales calcio-dependientes. Las manifestaciones clásicas, que suelen aparecer entre la segunda y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelterry85@hotmail.com
(M.Á. Flores-Terry).

tercera décadas de la vida, incluyen la aparición de pápulas verrugosas y queratósicas, distribuidas principalmente en áreas seboreicas de cuero cabelludo, cara y tronco, junto a alteraciones ungueales características (fragilidad ungueal, fragmentaciones y estriaciones longitudinales rojas y blancas) pudiendo, raramente, comprometer otros órganos. Se han descrito varias formas fenotípicas de presentación que incluyen la variante acral hemorrágica de ED (EDAH). Esta entidad es muy infrecuente y se caracteriza por lesiones localizadas en zonas acrales, de la que hay aproximadamente 20 casos publicados. Aportamos 3 nuevos casos de EDAH y se revisa la literatura.

Caso clínico 1: un varón de 50 años sin antecedentes de interés consultó por lesiones en manos de años evolución, desencadenadas tras traumatismos y empeoramiento en verano. A la exploración se evidenciaban máculas, pápulas y vesículas hemorrágicas en el dorso de las manos, las palmas y las muñecas (fig. 1). Estas se entremezclaban con múltiples pápulas queratósicas firmes, de color piel normal o levemente eritematosas, junto con alteraciones ungueales. En el dorso de los pies y la región lateral de las plantas presentaba unas lesiones papulares en «empedrado» sin lesiones hemorrágicas. No se evidenciaron lesiones en mucosas ni en otras localizaciones. Se realizó una biopsia que objetivó acantólisis suprabasal con disqueratosis y formación de vesículas («lagunas») hemorrágicas intraepidérmicas (fig. 2). Durante los brotes más intensos desarrolló varias ampollas hemorrágicas y además un brote de lesiones clásicas de ED en el tórax anterior y la zona facial. Se pautó acitretina (25 mg/día) durante los brotes de mayor intensidad con respuesta parcial.

Caso clínico 2: una mujer de 28 años, hija del paciente del caso 1, refería aparición de pápulas y vesículas hemorrágicas en las manos desde la infancia que se desencadenaban con traumatismos leves y empeoraban durante los periodos de invierno, mejorando en verano. A la exploración se evidenciaron pápulas y vesículo-ampollas hemorrágicas en dorso de manos (fig. 3A) y palmas, pápulas hiperqueratósicas junto a alteraciones ungueales. En los pies solo presentó pápulas hiperqueratósicas sin lesiones hemorrágicas. No mostró otras lesiones cutáneas ni en mucosas. La acantólisis suprabasal, disqueratosis y vesículas hemorrágicas eran los principales hallazgos histopatológicos. El tratamiento con retinoide tópico (tretinoína 0,05%) y en los brotes más graves isotretinoína (20 mg/día) consiguió una mejoría parcial.

Caso clínico 3: una mujer de 60 años acudió a la consulta de dermatología por alteraciones ungueales desde hacía 12 años, desencadenadas tras traumatismos. A la exploración, se observaron pápulas hiperqueratósicas confluyentes en dorso y palmas de manos, además de estriaciones ungueales longitudinales. Un mes después consultó por nuevas pápulas, así como vesículas hemorragias en dorso de manos, sin lesiones en otras localizaciones. La biopsia de una lesión presentó células acantolíticas y disqueratosis con vesículas hemorrágicas intraepidérmicas. Refería tener un hermano con lesiones similares. Dada la escasa alteración de la calidad de vida que la producían las lesiones, la paciente rechazó realizar tratamiento y únicamente implementó medidas de evitación de los factores desencadenantes conocidos.

En la ED se han descrito presentaciones clínicas segmentarias, unilaterales y otras formas más raras como: ampollas, hemorrágicas, comedonianas e hipertróficas¹. En las zonas acrales de los pacientes afectados de ED clásica (ED-c) se han descrito hoyuelos o pápulas hiperqueratósicas que se asemejan a la acroqueratosis verruciforme de Hopf. La EDAH fue descrita en 1964 por Jones en 4 pacientes, 2 de los cuales fueron familiares², y se caracteriza clínicamente por la aparición de máculas, pápulas-vesículas hemorrágicas, y en los brotes más intensos, por la formación de ampollas en zonas acrales^{3,4}. Estos pacientes pueden presentar concomitantemente o en distintos brotes lesiones de ED-C⁵ y tener familiares o descendientes con la misma u otra manifestación fenotípica de ED. Histopatológicamente, destaca la presencia de hematías⁴ dentro de vesículas intraepidérmicas con presencia de células acantolíticas y disqueratósicas³. Hasta la fecha hay unos 20 casos publicados, aunque en la serie de Burge la incidencia de esta variante fue del 6% de las ED⁶. La EDAH afecta preferentemente a mujeres⁷, con una media de edad equiparable a la descrita en la ED-C⁴. Algunos casos descritos de EDAH han mostrado una mutación en el exón 15 del gen *ATP2A2*, que no ha sido consistente en todos los casos estudiados, lo que supone un reflejo de la variabilidad de manifestaciones clínicas y de la falta de consistencia genotipo/fenotipo en la ED⁸; esto podría deberse a la interacción entre varios factores genéticos y/o ambientales. La piel en general puede compensar la carencia de la proteína SERCA2 de un alelo alterado mediante un aumento de la expresión de alelo normal o por otros mecanismos, como la vía secretora mediante la isoforma 1 de la ATPasa Ca^{2+}/Mn^{2+} (SPCA1) en el aparato del Golgi. Sin embargo, ciertos factores externos, como la radiación UVB o la fricción-traumatismo, pueden alterar el equilibrio a través de la disminución de la expresión del *ATP2A2* o de un mayor requerimiento de la SERCA2 hasta que la proteína alcanza un nivel crítico⁹.

Como factores desencadenantes de la EDH se han relacionado los traumatismos locales⁴ y los meses estivales; este fue evidenciado en los casos 1 y 3, incluso en el primer caso asociado a manifestaciones de ED-C en un brote; en el caso 2 ocurría lo contrario, con empeoramiento en invierno.

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen múltiples entidades como vasculitis cutáneas, lesiones acrales de endocarditis bacterianas, sepsis por gonococo o infección por parvovirus⁵ y lesiones petequiales-purpúricas de dermatitis herpetiforme^{10,11}.

Como tratamiento de la EDAH se han utilizado corticoides, retinoides tópicos u orales⁷, aunque con resultados contradictorios¹². Las lesiones suelen resolverse de manera espontánea al ceder los factores agravantes⁴, sin embargo el tratamiento habitualmente ayuda a mejorar la sintomatología.

En 2 de nuestros pacientes se evidenció una mejoría parcial y transitoria con el uso de retinoides orales. Esto contrasta con la publicación previa de una paciente afectada de ED-C en la que acitretina se asoció a la aparición de lesiones hemorrágicas palmo-plantares, que desaparecieron con su suspensión¹², y en otro caso, con aparición de EDAH asociada con el uso de etretinato¹³. En los casos en que las lesiones de EDAH han aparecido posiblemente con el uso de retinoides orales, se ha postulado como mecanismo el aumento de



Figura 1 A y B. Máculas, pápulas y una ampolla hemorrágica, en dorso de manos, palmas y muñecas.

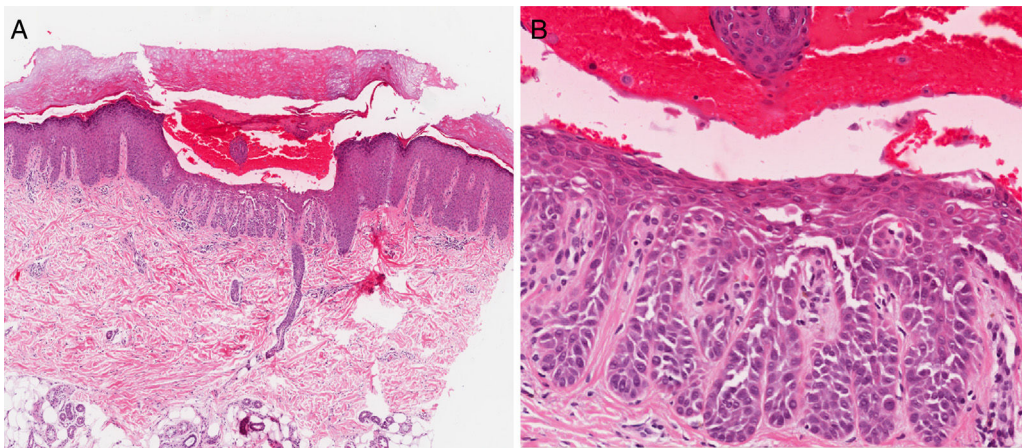


Figura 2 A y B. Acanthólisis suprabasal con hendiduras «lagunas» hemorrágicas intraepidérmicas.

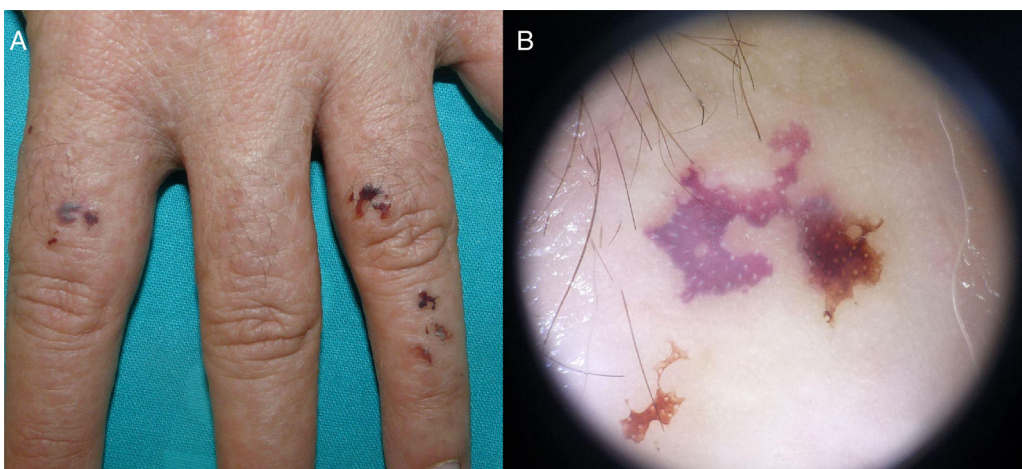


Figura 3 A. Pápulas y vesículas hemorrágicas en dorso de los dedos (caso 2). B. Dermatoscopia de una lesión, donde se evidencian signos de hemorragia.

permeabilidad del endotelio vascular inducido por la activación del factor de crecimiento endotelial vascular por parte del fármaco¹².

En conclusión, aportamos 3 nuevos casos de EDAH (tabla 1), con el fin de aumentar el conocimiento sobre la

misma y favorecer un diagnóstico precoz, dada la característica y reproducible imagen clínico-patológica que presenta esta rara variante de ED. Además, mostramos la posible utilidad de los retinoides orales en el tratamiento de la misma.

Tabla 1 Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Darier acral hemorrágica

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<i>Edad/Sexo</i>	50 años/Varón	28 años/Mujer	60 años/Mujer
<i>Antecedentes familiares de ED-C</i>	No	Sí	No
<i>Antecedentes familiares de EDAH</i>	Sí	Sí	Sí
<i>Desencadenantes</i>	Traumatismo	Traumatismos	Traumatismos
<i>Periodos de empeoramiento</i>	Verano	Invierno	Verano
<i>Tipo de lesiones que desarrolló en manos</i>	Máculas, pápulas, vesículas, ampollas hemorrágicas	Máculas, pápulas y vesículas hemorrágicas	Máculas, pápulas y vesículas hemorrágicas
<i>Otras lesiones</i>	Pápulas queratósicas en «empedrado» en manos y pies	Pápulas queratósicas en «empedrado» en manos y pies	Pápulas queratósicas en «empedrado» en manos
<i>Alteraciones ungueales</i>	Sí	Sí	Sí
<i>Brote generalizado</i>	Sí	No	No
<i>Histopatología</i>	Sí	Sí	Sí
Acantólisis suprabasal con vesículas-hendiduras «lagunas» hemorrágicas			
Disqueratosis con cuerpos redondos y granos			
<i>Tratamientos</i>	Fotoprotección Acitretina 10-25 mg/día en verano	Fotoprotección Tretinoína 0,05% Isotretinoína 20 mg/día	Fotoprotección
<i>Respuesta a retinoides</i>	+++	+	

EDAH: enfermedad de Darier acral hemorrágica; ED-C: enfermedad de Darier clásica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Weedon D. Disorders of epidermal maturation and keratinization. En: Weedon D, editor. *Weedon's skin pathology*. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 267-8.
- Jones WN, Nix TE Jr, Clark WH Jr. Hemorrhagic Darier's disease. *Arch Dermatol*. 1964;89:523-7.
- Sánchez-Salas MP, Latasa de Aranibar FJ, Oncins Torres R, Gambó Grasa P. Bullous-hemorrhagic Darier disease. *Skinmed*. 2011;9:65-6.
- Foresman PL, Goldsmith LA, Ginn L, Beck AL. Hemorrhagic Darier's disease. *Arch Dermatol*. 1993;129:511-2.
- Jörg B, Erhard H, Rütten A. A hemorrhagic acral form of dyskeratosis follicularis Darier. *Hautarzt*. 2000;51:857-61.
- Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: A review of clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:40-50.
- Vender R, Vender R. Acral hemorrhagic Darier's disease: A case report. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:478-80, 18.
- Pećina-Slaus N, Milavec-Puretić V, Kubat M, Furac I, Karija M, Fischer-Zigmund M, et al. Clinical case of acral hemorrhagic Darier's disease is not caused by mutations in exon 15 of the ATP2A2 gene. *Coll Antropol*. 2003;27:125-33.
- Foggia L, Aronchik I, Aberg K, Brown B, Hovnanian A, Mauro TM. Activity of the hSPCA1 Golgi Ca²⁺ pump is essential for Ca²⁺-mediated Ca²⁺ response and cell viability in Darier disease. *J Cell Sci*. 2006;119:671-9.
- Tu H, Parmentier L, Stieger M, Spanou Z, Horn M, Beltraminelli H, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: Report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology*. 2013;227:1-4.
- Flann S, Degiovanni C, Derrick EK, Munn SE. Two cases of palmar petechiae as a presentation of dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:206-8.
- Zavattaro E, Celasco M, Delrosso G, Ferri S, Bornacina C, Valente G, et al. Acitretin-induced acral hemorrhagic lesions in Darier-White disease. *Cutis*. 2014;94:1-5.
- Gebauer K, Holgate C, Navaratnam A. Retinoid-induced haemorrhagic bullae in Darier's disease. *Australas J Dermatol*. 1990;31:99-103.