

I. Villegas-Romero^{a,*}, D. Jiménez-Gallo^a,
L. Gutiérrez-Bayard^b
y M. Linares-Barrios^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imvr91@gmail.com (I. Villegas-Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.01.006>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Enfermedad de Darier: serie de 20 casos y revisión de la literatura



Darier Disease: A Case Series of 20 Patients and Review of the Literature

Sr. Director:

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente caracterizada por la presencia de unas pápulas queratósicas rojo-marrónáceas localizadas en las áreas seborreicas, con afectación palmo-plantar, ungueal y mucosa¹. Su patogenia se debe a una mutación en el gen *ATP2A2*, que codifica para una bomba de calcio *ATPasa* del retículo endoplasmático denominada *SERCA2b*^{1,2}. Existen publicadas pocas series de pacientes con enfermedad de Darier². Con el objetivo de conocer mejor las características de esta enfermedad, describimos la primera serie de casos española de enfermedad de Darier.

A tal efecto, se realizó una búsqueda mediante el explorador de datos del programa informático del hospital de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Darier con confirmación histológica, atendidos en nuestro servicio entre enero de 2008 y enero de 2019, obteniendo un total de 20 pacientes. De ellos recogimos como variables la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad de Darier, la localización de las lesiones y la patología intercurrente tanto cutánea como extracutánea que presentaron los pacientes (tabla 1).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 46 años [15-76], algo más tardía que lo señalado en la bibliografía, donde se data el debut de los síntomas entre los 12 y los 20 años. La distribución por sexos fue similar, como muestran los estudios previos³. Un 20% presentaron antecedentes familiares, una cifra menor que lo señalado en la bibliografía (50-60%)¹.

La manifestación clínica más frecuente fue la presencia de unas pápulas queratósicas marrónáceas o eritematosas, que se pueden o no agregar en placas verrucosas. Histológicamente encontramos los rasgos histológicos típicos, acantólisis y disqueratosis, junto a una IFD negativa¹⁻³.

Existen algunos subtipos de enfermedad de Darier que encontramos representados en nuestra serie (fig. 1). La paciente 15 desarrolló unas máculas rojo-negrucadas en los pies y las manos, conformando el tipo hemorrágico acro. Estas lesiones están causadas por una hemorragia dentro de las vesículas acantolíticas y su presencia parece estar asociada a la mutación p.N767S en el gen *ATP2A2*⁴.

Otra variedad que encontramos en el paciente 17 es el subtipo vesículo-ampolloso, en el que se entremezclaban vesículas y ampollas con las pápulas queratósicas como lesiones primarias; en este caso es primordial descartar una complicación infecciosa, sobre todo vírica⁵. El caso 11 presentaba un cuadro de comedones y lesiones quísticas junto a las pápulas queratósicas, compatible con el subtipo comedoniano. Esta entidad es de difícil diagnóstico por su similitud con el acné vulgar, los disqueratomas verrucosos o los comedones disqueratósicos familiares⁶. Además, dos pacientes presentaban una distribución de las lesiones limitada a las líneas de Blaschko en la mama derecha y el flanco izquierdo, que tras la biopsia confirmatoria se diagnosticaron de Darier segmentario tipo 1. Este último destaca por su instauración a edades más tardías y se debe diferenciar de la enfermedad de Grover o los disqueratomas verrucosos, similares clínica e histológicamente, pero sin una distribución blaschoide⁷.

Aunque no encontramos ningún caso en nuestra serie, cabe destacar que a veces aparecen unas máculas hipocrómicas acompañando a las pápulas queratósicas, hallazgo denominado leucodermia guttata; otras variantes no representadas son la hipertrófica, verrucosa o erosiva.

Como trastornos asociados, encontramos múltiples patologías en nuestra serie que quedan recogidas en la tabla 2; y es que al estar la bomba de calcio *ATPasa SERCA2b* presente en todas las células del organismo, parece lógico pensar que su afectación genética cause sintomatología más allá de la piel.

Se han descrito algunas manifestaciones extracutáneas en la enfermedad de Darier, lo que parece ser debido al efecto pleiotrópico que tienen las mutaciones en *ATP2A2* en otras células⁸. Así, la enfermedad de Darier se asocia a trastornos neuropsiquiátricos y así se refleja en nuestra serie con un 30% de prevalencia en forma de epilepsia, TDAH y trastornos ansioso-depresivos. Igualmente se ha observado la asociación con la obstrucción de las glándulas salivares, causada por episodios de acantólisis y disqueratosis en el epitelio de los ductos salivares⁹. Uno de nuestros pacientes presentó sialolitiasis submaxilar que requirió submaxilectomía. También se ha descrito una asociación entre la enfermedad de Darier y alteraciones renales como la poliquistosis renal, presente en uno de nuestros pacientes. Destacamos la importancia en el conocimiento de esta asociación para posibilitar un diagnóstico precoz¹⁰.

Por último, destacamos el diagnóstico de melanoma en tres pacientes, una asociación descrita de forma puntual en la literatura y con probable significado casual¹.

Tabla 1 Datos de los pacientes en cuanto a edad, sexo, antecedentes familiares y localización de las lesiones

Paciente	Edad (años)	Sexo	Antecedentes familiares	Localización de las lesiones
1	46	F	No	Pliegues (inter- y submamario, inguinal, retroauricular), pretibial, CAE, línea de implantación del cuero cabelludo, hoyuelos palmo-plantares, dorso de manos.
2	40	M	Madre y hermana	Tórax, retroauricular, miembros superiores e inferiores.
3	17	F	Madre	Laterocervical, periumbilical, CAE, línea de implantación del cuero cabelludo, hoyuelos palmo-plantares, dorso de manos.
4	25	M	No	Laterocervical, tórax, periumbilical, hoyuelos palmo-plantares, dorso de manos.
5	15	F	No	Laterocervical, tórax (inter- y submamario), abdomen.
6	73	F	No	Tórax (intermamario), ingles, línea de implantación del cuero cabelludo.
7	76	M	No	Tórax (intermamario), periumbilical, miembros superiores e inferiores.
8	63	F	No	Tórax (tercio superior), muslos, dorsolumbar, CAE, línea de implantación del cuero cabelludo.
9	74	M	No	Tórax y periumbilical.
10	23	F	No	Laterocervical e interescapular.
11	34	M	No	Tórax (intermamario), periumbilical, dorso de manos.
12	75	F	No	Tórax (intermamario), interescapular.
13	30	M	No	Tórax (submamario), ingles, cara lateral abdomen.
14	53	F	No	Mama derecha (segmentario)
15	34	F	Madre y abuela	Laterocervical, tórax (submamario), antecubital, poplíteo, lumbar, línea de implantación del cuero cabelludo, hoyuelos palmo-plantares.
16	66	F	No	Lateral izquierdo abdomen (segmentario)
17	40	M	No	Laterocervical, tórax (submamario), lumbar, retroauricular, hoyuelos palmo-plantares, dorso de manos.
18	58	M	Padre	Laterocervical, tórax (intermamario y submamario).
19	51	F	No	Tórax (intermamario y submamario)
20	45	M	No	Tórax (intermamario y submamario), axilas.

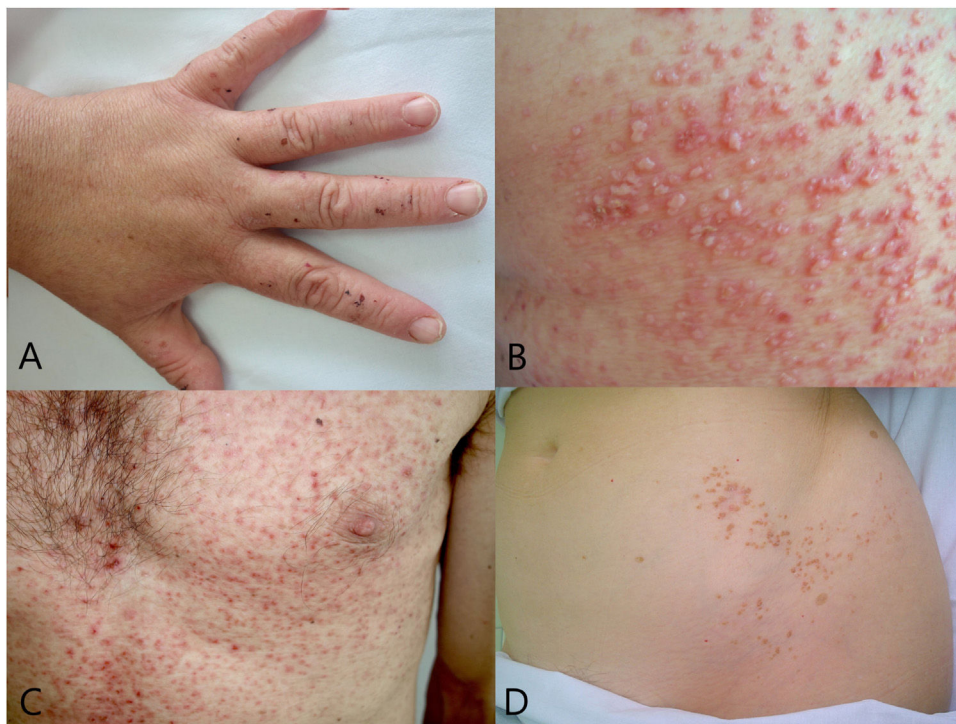


Figura 1 Algunos subtipos de enfermedad de Darier. A) Tipo hemorrágico acro: máculas color rojo oscuro en la cara dorsal de las manos. B) Tipo vesiculoampolloso: vesículas y ampollas de distintos tamaños entremezcladas con unas pápulas eritematoqueratóticas. C) Tipo comedoniano: comedones y quistes junto a las lesiones típicas de enfermedad de Darier. D) Enfermedad de Darier segmentaria tipo 1: afectación limitada a las líneas de Blaschko en el flanco izquierdo.

Tabla 2 Trastornos asociados más frecuentes en nuestra serie

Tipo de patología	Ejemplos	Proporción de pacientes
Trastornos neuropsiquiátricos	Epilepsia, TDAH*, síndromes ansioso-depresivos.	6/20 (30%)
Trastornos dermatológicos	Melanoma	3/20 (25%)
Trastornos de las glándulas salivares	Sialolitiasis submaxilar	1/20 (5%)
Trastornos renales	Poliquistosis renal	1/20 (5%)

* Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol.* 2016;43:275–9, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13230>.
- Ren YQ, Gao M, Liang YH, Hou YX, Wang PG, Sun LD, et al. Five mutations of ATP2A2 gene in Chinese patients with Darier's disease and a literature review of 86 cases reported in China. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:58–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-006-0658-0>.
- Burge SM, Wilkinson JD. Darier disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:40–50, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70154-8](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(92)70154-8).
- Hamada T, Yasumoto S, Karashima T. Recurrent p.N767S mutation in the ATP2A2 gene in a Japanese family with haemorrhagic Darier Disease clinically mimicking epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *B J Dermatol.* 2007;157:605–8.
- Colver GB, Gawkrödger DJ. Vesiculo-Bullous Darier's Disease. *Br J. Dermatol.* 1992;126:416–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00696.x>.
- Buchanan L, Strutton G. Comedonal Darier's disease diagnosed incidentally in a patient undergoing a routine skin examination for sun cancer. *Australas J Dermatol.* 2014;55:237–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12134>.
- Sartori-Valinotti JC, Peters MS, Wieland CN. Segmental type 1 Darier disease: a case series highlighting late-onset disease. *Br J Dermatol.* 2015;173:587–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13704>.
- Nakamura T, Kazuno A-A, Nakajima K, Kusumi I, Tsuboi T, Kato T. Loss of function mutations in ATP2A2 and psychoses: A case report and literature survey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70:342–50, <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12395>.
- Graham-Brown RA, Mann BS, Downton D, Sarkany I. Darier's disease with salivary gland obstruction. *J R Soc Med.* 1983;76:609–11.
- Matsuoka LY, Wortsman J. Renal involvement in Darier disease. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:e235, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.056>.

E.M. Sánchez Martínez*, L.M. Moneva Léniz,
H. Gegúndez Hernández
y A. Mateu Puchades

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario
Doctor Peset de Valencia, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eva.sanchez.m.92@gmail.com
(E.M. Sánchez Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.01.014>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).