

### DOENÇA DE DARIER COMEDÓNICA

Tiago Mestre<sup>1</sup>, Fernando Assis Pacheco<sup>2</sup>, António Lázaro<sup>3</sup>, Jorge Cardoso<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interno do complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Director do Serviço de Anatomia Patológica/Consultant Chief and Head of Pathology Department  
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Chefe de Serviço e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A doença de Darier é uma dermatose autossómica dominante causada por uma mutação do gene ATP2A2. Existem várias variantes clínicas menos frequentes nomeadamente as formas de doença de Darier hipertrófica, vesiculobolhosa, hipopigmentada e a variante comedónica. Apresentamos o caso de um homem saudável de 28 anos de idade, com mais de cem pápulas hiperqueratósicas pruriginosas, simulando comedões abertos, localizadas ao dorso e flancos. O exame histológico mostrou o infundíbulo folicular dilatado, contendo rolhões queratina, acantólise suprabasal e células disceratóticas sendo compatível com a doença Darier do tipo comedónica. Existem menos de 10 casos publicados desta variante clínica e histológica.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doença de Darier; ATPases Transportadoras de cálcio do retículo sarcoplasmático.

### COMEDONAL DARIER'S DISEASE

**ABSTRACT** – Darier disease is an autosomal dominant dermatosis caused by the mutation of the ATP2A2 gene. There are rarer clinical variants showing atypical skin lesions like the hypertrophic, vesicobollos, hypopigmented, and comedonal subtypes. We present the case of a 28-years-old healthy man with more than hundred pruritic open comedone-like hyperkeratotic dark papules of the upper and lower back. Histological examination showed dilated follicular infundibulum, containing keratotic material, suprabasal acantholysis and dyskeratotic cells compatible with comedonal Darier disease. There are less than 10 published cases of this clinical and histological subtype.

**KEY-WORDS** – Darier disease; Sarcoplasmic reticulum calcium-transporting ATPases.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. No conflicts of interest.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. No sponsorship or scholarship granted.

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

#### Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital Curry Cabral – CHLC

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

Tel: +351 21 792 4200

Email: tiago.g.mestre@gmail.com

## Caso Clínico

### INTRODUÇÃO

A doença de Darier, doença de White, queratose folicular ou disceratose folicular são o mesmo nome de um genodermatose rara (OMIM 124200), descrita por *Darier* e *White* em 1889, em que a pele surge como o principal órgão afetado. É uma doença autossómica dominante, com uma prevalência de 1: 100.000, causada pela mutação do gene ATP2A2 no cromossomo 12q23-24. Este gene mutado codifica uma bomba de cálcio ATPase (SERCA2) anormal, localizada no retículo endoplasmático/sarcoplasmático levando a uma anormal sinalização de  $Ca^{2+}$  intracelular com perda de adesão suprabasal dos queratinócitos (acantólise) e indução de apoptose (disceratose).<sup>1</sup> Clinicamente a doença é composta por múltiplas pápulas hiperqueratósicas nas áreas seboreicas e pregas do tronco e pescoço, depressões palmares, aspecto em pedra de calçada da mucosa oral, pápulas cêreas no dorso das mãos e distrofia ungueal. Existem variantes clínicas mais raras que apresentam lesões cutâneas atípicas: a variante hipertrófica, vesiculobolhosa, hipopigmentada e a comedónica. Existem menos de 10 casos publicados da última variante clínica e histológica.<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um homem saudável de 28 anos

de idade, sem história pessoal ou familiar de interesse que foi referenciado ao nosso serviço pelo aparecimento de mais de cem pápulas hiperqueratósicas pruriginosas semelhantes a comedões abertos localizadas ao dorso, região lombar e flancos. Observava-se também discretas pápulas cêreas no dorso das mãos (Fig. 1). O doente referia o aparecimento das lesões desde os seus 20 anos de idade, aumentando gradualmente em número e extensão, sendo mais pruriginosas no verão. Não havia envolvimento da face, pregas, unhas ou mucosas. Negou lesões cutâneas semelhantes em qualquer familiar e aparentemente não apresentava quaisquer sinais de doenças psiquiátricas.

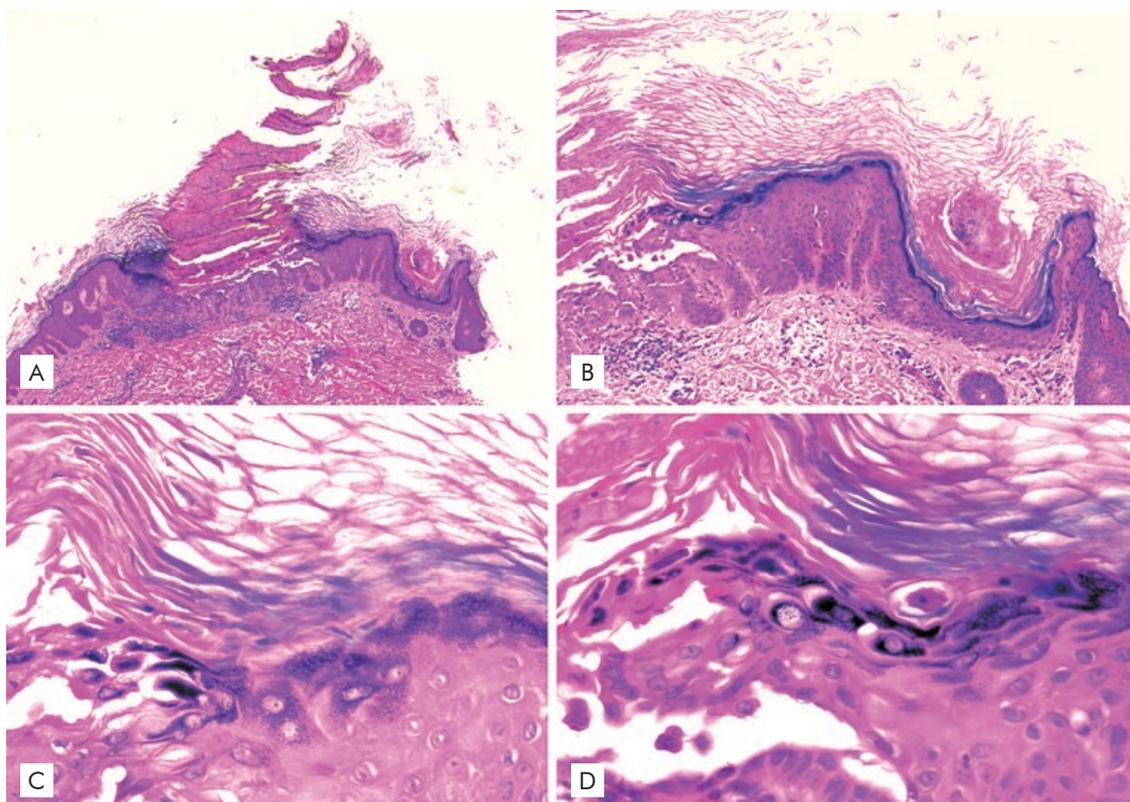
Os exames de rotina (hemograma, função hepática e renal) estavam dentro dos valores normais. Foram realizadas duas biópsias nas lesões do dorso e zona lombar. O exame histopatológico mostrou o infundíbulo folicular dilatado, contendo rolhões de queratina com paraqueratose, acantólise suprabasal e células disceratósicas, com corpos redondos e grãos (Fig. 2), achados estes compatíveis com doença de Darier do tipo comedónica. Na derme superficial observava-se um discreto infiltrado linfocitário predominantemente perivascular, sem eosinófilos.

No diagnóstico diferencial havia a considerar outras doenças como acne vulgar, disqueratoma verrucoso, e



**Fig 1 -** A) Mais de cem pápulas pruriginosas hiperqueratósicas comedão-like no dorso, flanco e região lombar; B) Pápulas hiperqueratósicas do dorso (em grande ampliação); C) Pápulas cêreas no dorso das mãos.

## Caso Clínico



**Fig. 2 - A)** Exame histopatológico: acantólise suprabasal com dilatação do infundíbulo contendo “rolhões” de queratina (H&E, x40); **B)** Grande ampliação do folículo: lacunas, células disceratóticas e dilatação do infundíbulo com paraqueratose e formação de rolhões de queratina (H&E x 100); **C)** Corpos redondos - queratinócitos com núcleos picnóticos, halo claro perinuclear e citoplasma eosinofílico claro, nas camadas espinhosa e granulosa (H&E, x400); **D)** Grãos: queratinócitos com núcleo alongado, escasso citoplasma e abundantes grânulos queratohialinos no estrato córneo (H&E, x400).

comedões disceratóticos familiares embora no caso presente a apresentação clínica e o exame histopatológico permitiram confirmar o diagnóstico.

O doente foi medicado com isotretinoína PO 20mg por dia pela localização e extensão da doença. O tratamento provocou o desaparecimento do prurido e diminuição do número de lesões. No entanto por episódio de mania com necessidade de internamento em hospital psiquiátrico foi decidido suspender o tratamento. Após a paragem da isotretinoína PO houve reaparecimento das lesões, embora ocupando menor área.

### DISCUSSÃO

A Doença de Darier do tipo comedónico é extremamente rara, com apenas 9 casos publicados (*PubMed*) até agora, todos eles, com exceção de dois, em doentes do sexo masculino.<sup>2</sup> Apresentamos este caso para alertar para as formas subtis desta dermatose e localização atípica apresentada por este doente. Pensa-se que o meio ambiente e a interação com outros genes possam afetar a expressão clínica da

doença de Darier; facto demonstrado por diferentes fenótipos em famílias com a mesma mutação *ATP2A2*. Na maioria dos casos do tipo comedónico já descritos existe um envolvimento da face, o que torna mais excepcional o caso apresentado.<sup>3</sup>

Vários distúrbios neuropsiquiátricos (epilepsia, défice cognitivo, esquizofrenia, transtornos de humor) estão descritos como associados à doença de Darier. Um estudo sugere que tal achado possa ser explicado porque o locus para a doença bipolar é co-segregado com a região gene *ATP2A2*.<sup>4</sup> No nosso caso podemos especular que a medicação com isotretinoína poderá ter contribuído para a expressão do distúrbio psiquiátrico manifestado pelo nosso doente.

O mecanismo de formação de comedão na doença de Darier é desconhecido. *Tsuruta et al* descreveram uma deleção de três bases (c.120\_122delGTT) no exon 2 do gene *ATP2A2* em um paciente com doença de Darier comedónica. Esta alteração provoca a eliminação da leucina no aminoácido 41 do terminal amina (p.Leu41del). Pensa-se que esta mutação prejudica os locais de ligação do cálcio na  $\alpha$ -hélice

## Caso Clínico

na região que contém o sinal para colocar a proteína no retículo sarco/endoplasmático, além de alterar o alinhamento de cinco resíduos de ácido glutâmico.<sup>5</sup>

O curso clínico da doença de Darier é muitas vezes imprevisível e o seu tratamento pode ser um desafio. Esta variante não responde tão positivamente aos retinoides sistêmicos como a forma "clássica" da doença, embora o nosso doente tenha apresentado alguma melhoria. Outros tratamentos descritos com emolientes, corticosteroides tópicos e tacrolimus também mostraram benefícios limitados. Modalidades cirúrgicas tais como excisão, electrocirurgia, dermabrasão e laser de CO2 têm sido tentadas em estudos não controlados e doença localizada, mas com respostas variáveis.<sup>1</sup> Por último, mas não menos importante o aconselhamento genético deve ser oferecido a esses doentes.

### AGRADECIMENTOS

Agradece-se ao Professor Soares de Almeida (CHLN- Hospital de Santa Maria, Lisboa) pelas fotografias do exame histológico apresentadas no caso clínico.

### REFERÊNCIAS

1. Chung J, Kim JY, Gye J, Namkoong S, Hong SP, Park BC, et al. A case of familial comedonal Darier's disease. *Ann Dermatol.* 2011; 23(Suppl 3): S398-S401.
2. Lora V, Cota C, Grammatico P, Pedace L, Kerl H, Cerroni L. Comedonal Darier disease: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(6):e307-9.
3. Bchetnia M, Charfeddine C, Kassas S, Zribi H, Guettiti HT, Ellouze F, et al. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol.* 2009; 145:654-6.
4. Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(4):424-7.
5. Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, et al. Three-base deletion mutation c.120\_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease. *Br J Dermatol.* 2010; 162(3):687-9.