



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOPATOLOGIA

ENFERMEDAD DE DARIER SU FRECUENCIA Y
CORRELACION CLINICO PATOLOGICA EN UN PERIODO DE
49 AÑOS EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO - HISTOPATOLOGICO

PRESENTADO POR: DRA. GRISELDA MEMBRILLO VENEGAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. JOSEFA NOVALES SANTA COLOMA
DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO

CD.MX.
MEXICO

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Enfermedad de Darier su frecuencia y correlación clínico
patológica en un periodo de 49 años en el Centro
Dermatológico Pascua**

Dra. Griselda Membrillo Venegas

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**

Vo. Bo.

Dra. Josefa Novales Santa Coloma
Jefe del Servicio de Dermatopatología del CDP

Vo. Bo.

Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

DEDICATORIAS

A LA SANTISIMA TRINIDAD

Por que sin Fe no se hace nada en está vida.

A MI AMOROSA FAMILIA:

Néstor y Griselda

Por todo su apoyo incondicional y amor a lo largo de mi vida.

A Ricardo

A mis Hermanos : Neto, Isa y Yuni.

A mis Sobrinos: Corchi † donde quiera que te encuentres y Alex.

Elsa y Alfredo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Josefa Novales. Santa Coloma.

Gracias por sus enseñanzas y su paciencia durante mi formación académica.

A la Dra. Gisela Navarrete Franco.

Por todas las enseñanzas, comprensión y apoyo durante mi formación y en la elaboración de este trabajo.

Al Dr Alberto Ramor Garibay

Por haber contribuido en mi aprendizaje.

A los Técnicos del Servicio de Dermatopatología

Con mucho cariño: Carolina, Lupita y Alberto .

Al Ing. José Luis Angeles A.

Por su amistad y colaboración en la realización de este trabajo

A mis compañeros por su amistad.

ÍNDICE. GENERAL	página
INTRODUCCIÓN.....	2
HISTORIA	2
EPIDEMIOLOGIA	3
ETIOPATOGENIA	4
CUADRO CLINICO	6
HISTOPATOLOGIA	18
ENFERMEDADES ASOCIADAS	24
COMPLICACIONES	25
DIAGNOSTICO	25
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	26
TRATAMIENTO	27
PRONOSTICO	30
PROTOCOLO DE ESTUDIO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
JUSTIFICACION	31
OBJETIVO GENERAL	31
OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
TIPO DE ESTUDIO	32
POBLACION	32
GRUPO EN ESTUDIO	32
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	32
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	32
VARIABLES Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN	33
VARIABLE DEPENDIENTE	33
VARIABLE INDEPENDIENTE	33
VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
METODOLOGIA	33
RECURSOS FISICOS Y HUMANOS	33
RESULTADOS	34
CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.	48
BIBLIOGRAFIA.	50

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Darier también conocida como Disqueratosis Folicular, es una genodermatosis autosómica dominante, poco frecuente de distribución mundial, que se presenta en la niñez y se desarrolla más comúnmente en la adolescencia, debida principalmente a un trastorno en la queratinización, síntesis, organización y maduración del complejo tonofilamento desmosoma. (1)

Clínicamente se caracteriza por presentar pápulas queratósicas, a veces foliculares, que se distribuyen predominantemente en las áreas seboreicas, las cuales pueden ser localizadas, hipertróficas, ampollosas o hemorrágicas. Por otra parte la histopatología en esta entidad es muy característica, observándose células disqueratósicas en la capas: cornea (granos) y en la espinosa (cuerpos redondos), así como la formación de lagunas o hendeduras intraepidérmicas suprabasales, por acantólisis secundaria a una alteración en la adhesión de las células epidérmicas.

Entre los principales diagnósticos diferenciales que deben considerarse está: el Péufigo benigno familiar de Haley- Haley, la Enfermedad de Grover y la Acroqueratosis verruciforme de Hopf. (2)

A la fecha, ningún tratamiento es específico ni satisfactorio y pese a que la enfermedad es de evolución crónica e irreversible, los pacientes pueden llevar una vida relativamente normal. (3)

HISTORIA

Fue descrita en 1860 por Lutz, como Acné sebáceo corneo hipertrófico "*qu' acné sébacée cornée hypertrophique*". En 1864 como una ictiosis sebácea "*ichtyose sébacée*". En 1889 J. Darier de manera independiente, comunica un caso similar al que llama Psororpermosis folicular vegetante: "*psorospermosse folliculaire*"

vegetante”, atribuyéndole una etiología de tipo parasitario, en la que los “cuerpos redondos”, representaban dos coccidias (psorospermies), error que el mismo reconoció más tarde. Simultáneamente en junio de ese mismo año, James.C. White describe la misma entidad denominándola “Queratosis Folicular” y establece el carácter hereditario de la misma, por ello en la actualidad se le denomina Enfermedad de Darier- White. (4)

En 1891 Boeck y en 1893 Peterson refieren que los “cuerpos redondos” de Darier, son dos células epidérmicas que contienen eleidina. En 1896 Darier reconsidera que éstas células epidérmicas alteradas en su proceso de queratinización, son parte de otras entidades en la que se encuentran células disqueratóticas como en la enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget. (5)

A partir de 1905 Dufort, en 1923 Hidaka y Périn en 1936, determinan que el uso de vitamina A en esta entidad, ayuda a su mejoría. En 1963, Caulfield y Wilgran atribuyen la formación de cuerpos redondos, a la separación de los tonofilamentos de los desmosomas. Mientras que While y Charles en 1961, consideran que los granos son células corneales. En 1964 Kint y Pierard, y Hoede en 1967 proponen, que el concepto de la separación de los tonofilamentos, es un defecto primario en la Enfermedad de Darier. (6)

EPIDEMIOLOGIA

La Enfermedad de Darier, es una genodermatosis poco frecuente de distribución mundial, que afecta casi por igual a ambos sexos y algunos autores refieren que es más frecuente en los hombres. En algunos países como Dinamarca existe 1/ 100, 000 habitantes y en el nordeste de Inglaterra 1/ 36, 000. Por otra parte se calcula una incidencia de cuatro nuevos casos, por millón de habitantes cada década. (7) (8)

Y aunque no hay una edad específica de presentación, suele iniciarse entre los 6 a 20 años con predominio en la pubertad, quizá por las modificaciones en la excreción sebácea, sudorípara y de la flora cutánea, sin embargo hay pacientes que presentan signos hasta la sexta o séptima década de la vida, tal inicio tardío puede deberse a que las manifestaciones suelen ser más sutiles como en el caso de los hoyuelos palmares, la acroqueratosis o la afección de las uñas y tampoco parece existir una predilección particular por la raza. (9)

La Enfermedad de Darier se inicia de manera insidiosa por lo que en ocasiones se dificulta establecer su diagnóstico de manera temprana, además su evolución es lenta y progresiva, siendo más grave en verano, ya que con la exposición solar los pacientes tienen exacerbaciones hasta en un 58 % de los casos. (10) (11)

Aunque se desconoce la causa, se ha encontrado que las zonas no fotoexpuestas pueden también verse afectadas, así como el hecho de estar bajo la exposición artificial de rayos UVB. Otros factores que desencadenan la aparición de las lesiones o agravan las pre existentes son: el estrés hasta en un 43%, el calor, humedad, sudoración, embarazo y ciclo menstrual, la fricción, los traumatismos mecánicos, la anestesia general, el fenol, el cloruro de etilo en spray o la ingesta de carbonato de litio, con este último se ha encontrado que provoca disminución en el adenosin mono- fosfato (AMP) cíclico queratinocítico, provocando una proliferación de queratinocitos epidérmicos. (12) (13) (14).

ETIOPATOGENIA

La fisiopatogenia de esta entidad aun se desconoce, y las hipótesis al respecto son numerosas, desde la señalada por Darier (citado por Périn), quien supuso que tenía un origen parasitario hasta las disendocrinias y deficiencias de la vitamina A. (5)

Se conoce que su mecanismo de transmisión es autosómico dominante, sin embargo en una tercera parte de los pacientes no existen antecedentes familiares. (15) (16)

Estudios recientes de genética molecular, determinan que el origen de ésta entidad, se debe a la mutación de un gen situado en el brazo largo de cromosoma 12q23q24.1, en la región 2-cM delimitado por los marcadores centroméricos: D12S78 y D121646. (17) (18)

En 1994 Richard y colaboradores, estudiaron a 10 familias con esta enfermedad confirmando lo anteriormente comentado. (19)

En publicaciones recientes, diversos autores refieren que el gen ATP2A2 localizado en el cromosoma 12, está compuesto por 21 exones, 20 intrones y dos sitios de empalme alternativos, el cual codifica una proteína llamada SERCA2, que se encuentra expresada nivel de las queratinas, en la pared del retículo endoplásmico, aparato de Golgi de los queratinocitos y en los fibroblastos, encargándose del intercambio cálcico. Cuando este gen sufre una mutación, provoca manifestaciones fenotípicas con interrupción en la función de SERCA2, produciendo disfunción en la fijación de calcio y anomalías en la fosforilación a nivel de la placa desmosómica provocando acantólisis. (20) (21) (22)

Por otra parte, la anormalidad esencial en la Enfermedad de Darier es un trastorno de la queratinización por alteración en la síntesis, organización y maduración del complejo tonofilamento- desmosoma, lo cual da lugar a una acantólisis que no está determinada por anticuerpos como sucede en el pénfigo. (23)

Glottieb y colaboradores, observaron por microscopia electrónica de pacientes con Enfermedad de Darier, la presencia de vacuolización anormal citoplasmática como un evento temprano que lleva a la formación de cuerpos redondos o de granos, lo cual es desencadenado por una mutación genética.

Por lo tanto, es probable que una mutación en los genes que codifican una o más proteínas de los complejos de unión, que se llevan a cabo entre los desmosomas y filamentos de queratina, causen modificaciones en la adhesión celular. (6) (24)

Burge y colaboradores, realizaron cultivos celulares y comunicaron que en los queratinocitos de la piel afectada por la Enfermedad de Darier se segregan proteasas, las cuáles juegan un papel importante en la hiperproliferación, diferenciación anormal y acantólisis observadas en esta dermatosis. (25)

CUADRO CLINICO:

Topografía: En orden de frecuencia las zonas más afectadas son las áreas seboreicas : frente , surcos nasolabiales, parte superior de espalda y cara anterior de tórax e ingles hasta en un 92 % , seguida de las regiones mediotorácicas en el 87 % , mediodorsales en 85%, piel cabelluda en 69 % , piel lampiña en 84% , caras laterales del cuello y la región supraclavicular en 82% y las regiones retro y pre auriculares auriculares en 58% . (3)

También los pliegues axilares, submamaros, inguinales y anogenitales son frecuentemente afectados en ocho de diez casos, las zonas acrales en un 96% y las uñas en 92%.

Las mucosas se hallan afectadas en el 13 a 50% de los casos a nivel bucal, faríngeo, laríngeo, esofágico, bronquial y anogenital.

Gorlin en 1984, fue el primero en describir las lesiones orales de la Enfermedad de Darier. (26)

Más tarde Weathers y colaboradores, describen un caso en el que la microscopia de las lesiones de piel son similares a las de la mucosa oral, siendo éstas ultimas asintomáticas y que no requieren ningún tratamiento.

Dichas lesiones bucales, se inician casi simultáneas a las de piel, presentándose por orden de frecuencia en : encías, paladar duro, cara yugal interna y paladar blando, sin embargo puede verse afectado cualquier sitio de la misma. (27)

En el caso de los niños las lesiones en las extremidades tanto superiores como inferiores, son un sitio frecuentemente afectado, pudiendo ser el primer sitio donde se manifieste la enfermedad. (28) (29)



Figura 1 y 2. Enfermedad de Darier : Topografía de elección en áreas seboreicas.
Cortesía Dra. Aguilera. CDP.

Existen tres localizaciones que son muy características y que a continuación se describen:

- a) Dorso de manos y pies: Se observan lesiones de aspecto papuloso de color gris amarillento o del color de la piel, a veces queratósicas que semejan verrugas planas 48%, pero que tienen datos histopatológicos de disqueratosis focal acantolítica. (30) (31)
- b) Palmas y Plantas: Las cuáles pueden presentar lesiones queratósicas puntiformes, deprimidas en el centro llamadas también como “hoyuelos”, y que al confluir semejan a una queratodermia difusa con interrupción del patrón dermatoglífico. (32)
Estos “hoyuelos” pueden encontrarse en los pacientes hasta en un 10 %, y en algunos de sus familiares sin otras manifestaciones hasta en un 84% de los casos. (33)



Figura 3. Enfermedad de Darier: Depresiones puntiformes “ hoyuelos” .

Cortesía Dra. González. CDP.

- c) Uñas: La afección ungueal está presente desde las primeras descripciones de la Enfermedad de Darier, pero es a partir de los estudios de Ronchase, cuando empieza a considerarse específica. Generalmente suelen afectarse

dos o tres uñas y principalmente las de los dedos de las manos, las cuáles presentan un adelgazamiento y fragilidad de su borde libre, con estriaciones (onicorrexis) y una muesca distal en forma de " V " (onicosquisis), fisuras o líneas longitudinales (rojo- blanco) que atraviesan desde la lúnula al borde libre, con engrosamiento subungueal que se acompaña de dolor y que puede causar molestias al vestirse y durante la elaboración de trabajos manuales. (34) (35)

Excepcionalmente puede haber perionixis inflamatorias. Buerge en una serie de 163 pacientes, describe la presencia de máculas hemorrágicas en las palmas en una familia consanguínea, en la que dichas lesiones fueron la única expresión de la enfermedad. (36) (37)

Zaías y colaboradores en 1973, revisan las biopsias de uñas de 7 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Darier y encontraron hendeduras suprabasales con células acantolíticas , en la porción distal de la matriz ungueal y de la epidermis volar. (38)



Figura 4. Enfermedad de Darier: Uñas con muesca distal en forma de "V".

Cortesía Dr. Vidal. CDP.

Morfología: Clínicamente se caracteriza por la presencia de pápulas queratósicas a veces foliculares de 1 a 3 mm de diámetro, o por lesiones papulosas o papuloescamosas.

Estas lesiones comienzan con una pequeña elevación puntiforme del color de la piel normal, que más tarde se recubre por una costra escamosa y rugosa de color marrón (café pardusco) o grisáceo muy adherente, la cual al ser desprendida deja una pequeña depresión infundibuliforme (orificio folicular dilatado).

Estas pápulas milimétricas al confluir forman amplias placas pápulo queratósicas de aspecto verrugoso e hipertrófico, con una apariencia sucia y de olor desagradable, principalmente en las áreas intertriginosas donde hay mayor predisposición a la proliferación bacteriana y maceración cutánea. (4)



Figura 5. Enfermedad de Darier: Morfología característica, pápulas queratósicas en región supraciliar .

Cortesía Dr. Vidal. CDP.



Figura 6. Enfermedad de Darier: Placas constituidas por pápulas queratósicas e hiperpigmentación.

Cortesía Dra. González. CDP.

Por otra parte, existen manchas pigmentadas lenticulares amarillo parduscas no queratósicas y bien limitadas, situadas en la periferia de las placas y que dan un aspecto de melanodermia difusa o generalizada. Estas melanodermias cuyos elementos de hipo o hiper pigmentación, en ocasiones constituyen el inicio de la enfermedad acompañándose de prurito más o menos intenso. (39)

En el caso de las máculas hipopigmentadas asociadas o no a lesiones clásicas, suelen una vez que se presentan, predominar en tronco y raíz de miembros en los niños y adolescentes. Inicialmente fueron consideradas como secundarias a un fenómeno post inflamatorio que por biopsia, mostraron acántolisis en las zonas de hipomelanosis, siendo consideradas como una forma incompleta y temprana de la enfermedad. (40)

Getzler y colaboradores, comunican el estudio de una familia en la que uno de sus integrantes, presentaba numerosas efélides o lentigos pero que por microscopia, tenía datos de queratosis folicular. (41)

En la literatura Soroush, describe a una mujer con diagnóstico clínico patológico de Enfermedad de Darier, la cual presentaba numerosas manchas café con leche, sin antecedentes familiares de esta entidad o de una Neufibromatosis. (42)

Bert- Jhones y Hutchinson, en una serie de 6 casos de Queratosis folicular y leucodermia en pacientes de ascendencia india, pakistaní, africana y latinoamericana, mencionan la presencia de máculas con predominio folicular a nivel de tronco y parte proximal de las piernas. Y Jacyk W, refiere máculas en los sitios donde no había pápulas queratóticas aunque en ambos casos, la mejoría fue obtenida posterior a la administración de etetrinato. (43) (44)

Cuando se afecta la piel cabelluda, pueden presentarse placas escamo costrosas, de las que emergen cabellos intactos en forma de "cepillo" que les da un aspecto de "apolillado", o bien mostrar pequeñas elevaciones córneas espinulósicas.

Se tienen publicaciones de casos de alopecia cicatrizal, secundarios a una afección muy extensa pero que afortunadamente es rara. (45).

En el caso de la boca, las lesiones son las típicas pápulas blancas, milimétricas de 1 a 3 mm de diámetro con una depresión central de aspecto rugoso, las cuáles pueden estar aisladas o agrupadas, formando placas de aspecto en pavimento conocido también como "patrón en empedrado". La lengua puede mostrar vellosidades, fisuras o una superficie blanca sembrada de puntos rojos. (46)



Figura 7. Enfermedad de Darier: Múltiples pápulas queratósicas con patrón en "empedrado", en paladar duro.

Cortesía Dra. González. CDP.

También se ha encontrado afección de la mucosa rectal y se describe una dermatosis acantolítica, localizada a los genitales y áreas perianales que en las mujeres afecta la vulva y se caracteriza por una erupción de pápulas blandas de color rosa.)

En los hombres las lesiones pueden tener apariencia de pápulas o papulovesículas, por lo que deben diferenciarse de las pápulas perladas del pene, liquen nitidus, papulosis bowenoide o molusco contagioso. (47) (48)

Otras Manifestaciones Clínicas:

Existe comunicación de casos de obstrucción de los conductos salivales. con hipersialorrea o xerostomía y a veces una litiasis submaxilar o parotídea en un 8 %, con alteraciones histológicas características de esta enfermedad en el epitelio ductal. (3)

Así como a nivel ocular, puede existir afección corneal hasta en un 80% de los casos. (49)

CLASIFICACION DE LAS FORMAS CLINICAS DE ENFERMEDAD DE DARIER

Debido a que la Enfermedad de Darier, se manifiesta de manera distinta de acuerdo a la topografía y morfología afectadas, se le ha clasificado en cinco formas clínicas que se describen a continuación:

- | | |
|------|--------------------------------|
| I. | Forma Vegetante |
| II. | Forma Pustulosa |
| III. | Forma Localizada / Segmentaria |
| IV. | Forma Hipertrófica |
| V. | Forma Hemorrágica |

DEGOS R. Maladie de Darier in: Dermatologie.1953. Tome I; 311-316.

I.- Forma Vegetante : Es poco frecuente y afecta principalmente los pliegues: interglúteo, inguino crural y en menor grado a las regiones retroauriculares. Sitios que por ser húmedos, predisponen a la maceración sobreinfección y mal olor de las placas.

II.- Forma Pustulosa o Bulosa: Caracterizada por la presencia de pústulas foliculares o vesiculo ampollas que se desarrollan encima de placas pre existentes o en la piel sana, las cuáles al romperse forman placas erosivas exudativas o costrosas de borde circinado , situadas principalmente en el cuello y en grandes pliegues simulando una Enfermedad de Haley- Haley. (16)

Goodman y Pels en 1939, describieron un caso como variedad bulosa de la Enfermedad de Darier, lo que produjo discusión y cierta confusión en otros autores, denominando a esta forma con diferentes nombres: Pénfigo familiar crónico benigno y Dermatitis herpetiforme recurrente entre otros. (50)

De tal manera, que algunos autores consideraron que el Pénfigo familiar era una modalidad de la Enfermedad de Darier, contrario a esto Weiman (cit. Por Finnerud y Symanski), afirma que ambas entidades eran distintas. (51)

Actualmente se sabe que en la Enfermedad de Darier, la inmunofluorescencia directa e indirecta son negativas y las ampollas constituyen la expresión mayor de las hendeduras acantolíticas, así como la exposición solar y la cirugía son factores agravantes. (52)

III.- Forma Localizada y/ o Segmentaria: Es una variante que se caracteriza, por presentarse en un solo lado del cuerpo, con una distribución lineal, zosteriforme y en ocasiones sistematizada.

Clínica e histológicamente las lesiones son similares a la Enfermedad de Darier y no hay antecedentes familiares, con una edad de presentación en la etapa adulta. El mismo Darier en 1947, describió la existencia de algunos casos de esta enfermedad con una distribución sistematizada en bandas. (53)

Para Rook, la enfermedad localizada con disposición zosteriforme representa un 10 % de los casos de Enfermedad de Darier- White. Y Starink y Woederman en una revisión de 32 casos de esta variante unilateral, refiere que se le denomine como Nevo Epidérmico Lineal Acantolítico. (54)

Pero de cualquier manera, tanto la forma propuesta por Darier como la de Starink, aun son motivo de discusión.

Por ende, las lesiones están limitadas a una o varias regiones como la cara o piel cabelluda, pudiendo localizarse en un solo segmento, en banda o bien como lesiones de tipo zoster. En el caso que la afección sea en un solo

segmento, la edad de inicio es entre los 30 a 40 años y en ambos sexos por igual. Clínicamente se caracteriza por pápulas queratósicas unilaterales que siguen las líneas de Blaschko. (55)

A esta forma sistematizada de manera lineal, Happle la denomina como la "forma *Segmentaria tipo 1*", que se explicaría por una mutación post cigótica en un momento temprano de la embriogénesis que no se transmitiría, a menos que se le asociara a un mosaicismo germinal, por otra parte tampoco existen registros de pacientes con esta variante, que tengan antecedentes de la Enfermedad de Darier clásica. Y en dos casos aislados, se refiere la asociación con una agenesia renal contra lateral y con un síndrome de Gardner. (56) (57)

Existe otra variante que se explica por la teoría del mosaicismo y a la que Happle denominó: "form *Segmentaria tipo 2*", la cual se explicaría por la pérdida de heterocigocidad por un alelo ya mutado, es decir por la existencia de una segunda mutación al estado embrionario o postcigótico, en un individuo que tiene una mutación heterocigótica, con aparición de un conjunto de células homo o hemicigotas por la mutación, aunado a esto se presenta un refuerzo en la expresión fenotípica en la zona localizada., comprobándose la pérdida de heterocigocidad en otras dermatosis como la glomangiomatosis o las leiomiomatosis. (58) (59)

En el caso del Nevo Acantolítico Lineal, Happle fue el primero en sugerir que este hamartoma sería una forma segmentaria de esta enfermedad, hipótesis respaldada por el descubrimiento de la mutación del gen ATP2A2 en los Nevos acantolítico y disqueratósico que siguen las líneas de Blaschko, debido a que dicha mutación se detectó únicamente en la piel lesionada y no en la piel sana (60) (61) (62)

IV.- Forma Hipertrófica: Se han publicado casos de pacientes con lesiones que pueden confluir y formar placas verrugosas e hipertróficas, que en algunos casos pueden generalizarse dando al paciente un aspecto de repulsión pero que afortunadamente no es tan común. Clínicamente las lesiones adoptan una morfología verrugosa o papilomatosa, que es más evidente en los pliegues y flexuras aunque se ha visto que pueden afectar cualquier topografía.

Microscópicamente son los mismos hallazgos de la Enfermedad de Darier clásica, pero de forma intensa. Grasa y colaboradores, refieren que el defecto en esta variante no reside en los desmosomas que están íntegros, sino más bien en los tonofilamentos que pierden su estructura y disposición habitual, mediante fenómenos degenerativos a nivel de su inserción en la placa desmosómica. En el caso de los cuerpos redondos, es posible que para su formación exista vacuolización citoplasmática de algunas de las células. (63)

Moreno Jiménez y colaboradores, comunican 3 casos de Enfermedad de Darier hipertrófica, en el que uno de ellos desarrolló Carcinoma Espinocelular en las mucosas. (64) (65)

V.-Forma Hemorrágica: Esta variante clínica la describe Foresman, en 4 pacientes con Enfermedad de Darier. (66)

Es muy variable en cuanto a su presentación familiar, ya que Buerge y colaboradores (3), describen lesiones hemorrágicas en la Enfermedad de Darier hasta en un 6 %. Otros autores comentan que es de heterogeneidad genética, y pese a que se desconoce el mecanismo exacto de producción de las hemorragias, se ha observado el desarrollo de las mismas en sitios donde hay traumatismos, por lo que se le ha considerado que pueda deberse más a una complicación que a una variante clínica de la enfermedad. Las lesiones hemorrágicas acrales, son referidas como bulas de contenido hemorrágico y manchas "rojas" sobre las manos y pies. (67)

HISTOPATOLOGIA

Dentro de los hallazgos histopatológicos mas característicos están:

- a) Disqueratosis peculiar que lleva a la formación de cuerpos redondos y granos.
- b) Acantólisis suprabasal, que determina la presencia de lagunas o hendeduras.
- c) Vellosidades que son proliferaciones irregulares de las papilas, revestidas por una capa única de células basales hacia el interior de las lagunas.

A nivel de la epidermis los cambios que se observan son: hiperqueratosis con formación de tapones córneos en los infundíbulos foliculares y acantosis irregular de grado variable hasta el de hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

En el caso de los “cuerpos redondos”, estos son queratinocitos de núcleo muy basófilo e irregular a veces picnótico con un citoplasma fuertemente eosinófilo y vacuolizado, los cuales son más evidentes a nivel de la capa granulosa.

Generalmente conservan su estructura normal, aunque algunos pueden encontrarse en estado de división activa y otros formando hendeduras, donde los filamentos de unión han desaparecido.

Los “granos”, son queratinocitos más pequeños de núcleos elongados y circundados por un material disqueratósico homogéneo eosinófilo, suelen localizarse en la capa córnea y en las hendeduras.

Las lagunas, son vesículas o despegamientos intraepidérmicos, que se sitúan por arriba de la capa basal y poseen en su interior células acantolíticas carentes de puentes intercelulares.

Las hendeduras en ocasiones forman lagunas que separan a las células de Malpighi, considerándose como un artificio de la preparación. (14)

Los granos, son queratinocitos más pequeños de núcleos elongados y circundados por un material disqueratósico homogéneo, eosinófilo localizados

en la capa córnea y en las hendeduras. En cuanto a las lagunas, éstas son vesículas o despegamientos intraepidérmicos, que se sitúan por arriba de la capa basal y poseen en su interior células acantolíticas carentes de puentes intercelulares.

Las vellosidades que son proyectadas a las lagunas, pueden ser muy tortuosas redondeadas y revestidas por una sola hilera de células basales. (4)

En las lesiones hipertróficas puede observarse, la presencia de hiperplasia pseudoepiteliomatosa con papilomatosis y formación de cordones estrechos y largos constituidos por dos hileras de células basales separadas por un espacio lacunar angosto. En relación a las pápulas queratósicas del dorso de las manos, pueden advertirse granos, cuerpos redondos y hendeduras suprabasales.

En las lesiones de mucosa, existen células acantolíticas y disqueratósicas con la formación de cuerpos redondos y granos. (68)

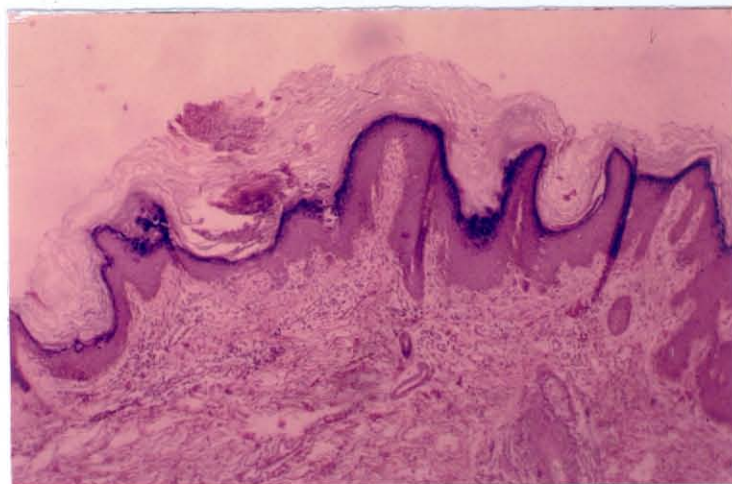
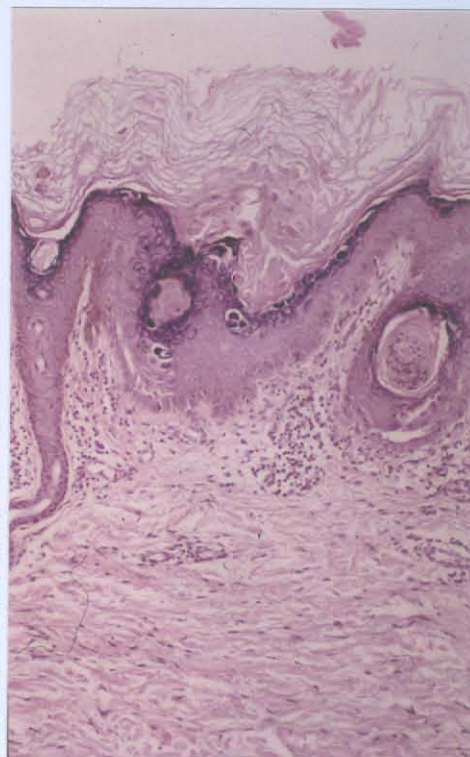
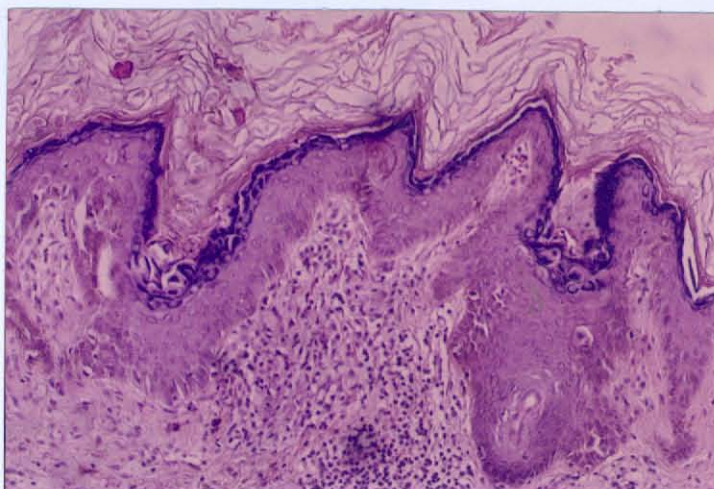


Figura 8 Enfermedad de Darier: Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica, tapones córneos en donde se advierten "granos", acantosis irregular y en dermis papilomatosis. (H.E. 4x)



Figuras 9 y 10. Enfermedad de Darier: Hiperqueratosis ortoqueratósica , acantosis irregular, células disqueratósicas "granos y cuerpos redondos". (H.E. 20x)

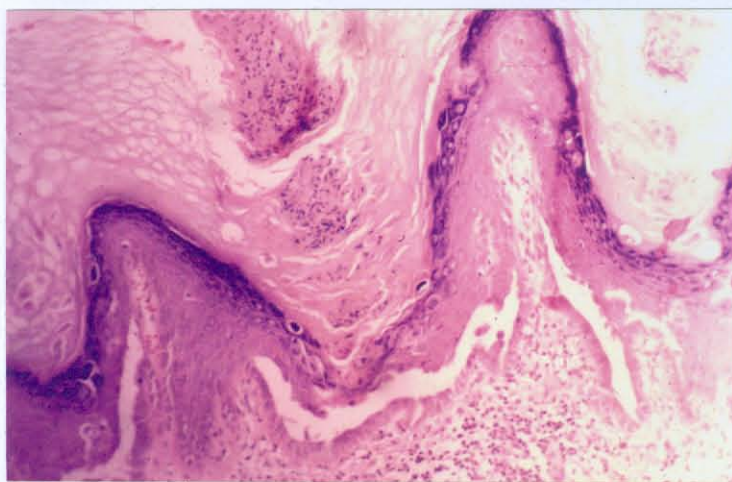


Figura 11. Enfermedad de Darier: Hiperqueratosis con paraqueratosis focal, acantosis irregular en donde se observan hendiduras y "cuerpos redondos" en la capa granulosa. (H.E.20x)

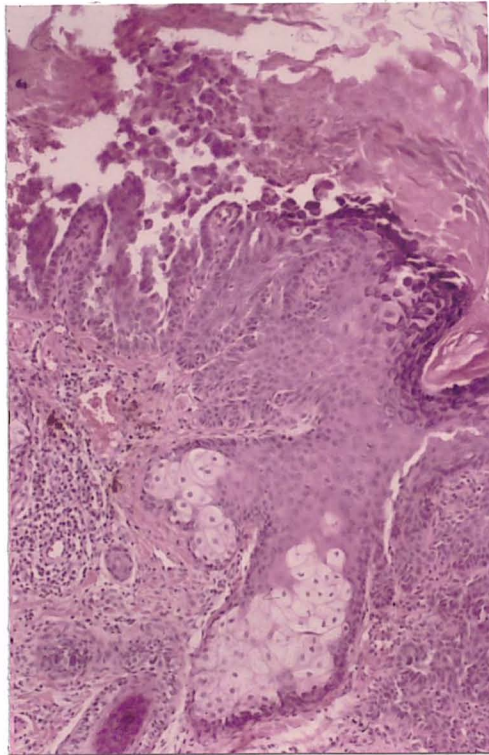


Figura 12. Enfermedad de Darier: Presencia de vellosidades y células acantolíticas.
(H.E. 20x)

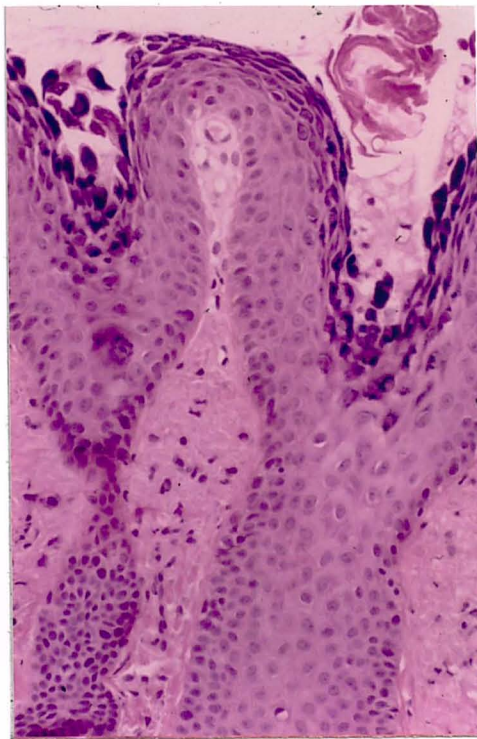


Figura 13. Enfermedad de Darier: Células acantolíticas y papilomatosis. (H.E. 20x)

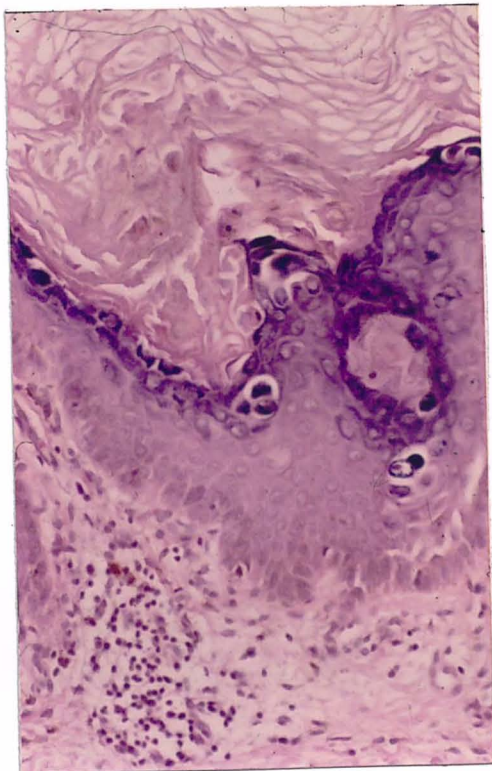


Figura 14. Enfermedad de Darier: Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica y "cuerpos redondos", en dermis un infiltrado linfocitario.(H.E.40x)



Figura 15. Enfermedad de Darier: Células disqueratósicas; " granos y cuerpos redondos".
(H.E. 40x)

Microscopía Electrónica:

La acantólisis se debe a la pérdida de cohesión entre los queratinocitos. El microscopio electrónico muestra un defecto del sistema desmosoma-tonofilamento.

Los desmosomas son rudimentarios y poco numerosos, encontrándose más aislados de los tonofilamentos.

El contacto entre los queratinocitos, se establece principalmente por repliegues de las membranas citoplasmáticas con hendeduras interqueratinocíticas. (26)

La disqueratosis, corresponde a una aglutinación de los tonofilamentos que rodean el núcleo, asociada a gránulos de queratohialina en la capa granulosa.

Otro hallazgo ultra estructural, son los procesos citoplasmáticos, dirigidos desde los queratinocitos basales a la dermis subyacente mediante pequeños defectos de la lámina basal. (69) (70).

Inmunohistoquímica:

En las células acantolíticas existe un marcado citoplasma difuso a nivel de las proteínas de la placa desmosómica (desmoplaquina 1, 2 y placoglobina). Las cadherinas desmosómicas (desmogleina y desmocolina), también se expresan en el citoplasma de las células acantolíticas . Este citoplasma tiende a ser granuloso, cuando se trata de lesiones tempranas y difuso que en las lesiones tardías. (71) (72)

Recientemente Hakuno y Kowalewski, demostraron que en realidad el marcaje involucra los epítomos intracelulares de las cadherinas (desmogleina 1,3 y desmocolina y E- cadherina) de las uniones de adherencia. Esta disociación entre los sectores intra y extracelulares de las cadherinas desmosómicas, se encuentran tanto en la Enfermedad de Darier y en el Pénfigo benigno familiar de Haley-

Haley. Así también se ha visto que la P-cadherina, que es una proteína mayor de las uniones de adherencia, expresada en la superficie de los queratinocitos basales y suprabasales de la piel perilesional. La sobre expresión de esta cadherina, parece relacionarse con las variantes de flujo cálcico. (73) (74)

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Aunque son relativamente raras, predominan los factores neurológicos como la epilepsia, encefalopatía, atrofia cerebral y aunque la mayoría de los pacientes, tienen una inteligencia normal, se han comunicado casos de retraso mental. (3)

Entre las manifestaciones psiquiátricas se encuentran a la depresión, esquizofrenia, psicosis maniaco depresiva y suicidio que pudieran explicarse por la apariencia de las lesiones, las cuales si son muy severas pueden producir deformidad en la anatomía de los pacientes, quienes terminan aislándose del resto de la sociedad produciendo en ellos, un sentimiento de minusvalía. (75)

También pueden desarrollar manifestaciones extracutáneas como anomalías óseas (quistes diafisarios y desmineralización), pelviespondilitis, fibrosis pulmonar difusa, anomalías genitourinarias (agenesia renal y testicular) y a nivel ocular (corio retinitis pigmentaria).(3) (76) (77)

Aunque la Enfermedad de Darier, es un padecimiento que no predispone particularmente a la aparición de tumores, se tienen registros de casos de pacientes que desarrollan Carcinoma Basocelular o Epidermoide y de Dermatofibrosarcoma protuberans, además de Cáncer esofágico. (78)

COMPLICACIONES

Debido a que los pacientes con Enfermedad de Darier, tienen un déficit inmunológico alterado que les produce una inmunosupresión, son propensos a padecer infecciones recurrentes de tipo viral, bacteriano y micótico. Entre las de tipo viral se encuentra principalmente a la Pustulosis varioliforme de Kaposi-Juliusberg en un (14 %) y que en ocasiones tiende a generalizarse. Otra infección que semeja este cuadro es la producida por coxsackie A16.

Entre las bacterianas, lo común son las infecciones producidas por el *Staphylococcus aureus* de forma recurrente y que pueden condicionar a una resistencia antimicrobiana. Dentro de las producidas por hongos, se ha encontrado una alta asociación con el desarrollo de *Candida albicans*.

Algunos autores creen que esta susceptibilidad a las infecciones, sea secundaria a una deficiencia de la inmunidad celular pero lo que si es importante, es saber distinguir las de un proceso eczematoso que pueda complicar aun más el problema. (79) (80)

DIAGNOSTICO

El aspecto clínico de las lesiones orientan hacia el diagnóstico, el cual se confirma mediante los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia. Es decir mediante la correlación clínico patológica, aunado a los antecedentes heredo familiares en los pacientes que tengan otros familiares afectados.

Por otra parte Vázquez López y colaboradores, mediante la técnica de dermatoscopia, observaron en lesiones de 5 pacientes con Enfermedad de Darier, la presencia de pseudocomedones gigantes y tapones queratósicos amarillo marrón con bordes en relieve y estrías rojas lineales. Concluyendo que aunque este estudio no es indispensable para hacer el diagnóstico de esta enfermedad, puede servir como un examen complementario. (81)

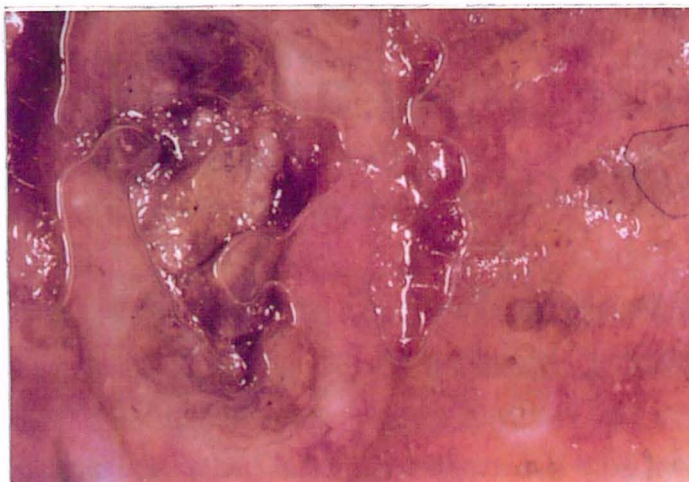


Foto 6. Dermatoscopia en Enfermedad de Darier: pseudocomedones centrales rodeados de tapones amarillo marrón y áreas de eritema.

Tomada de J Am Acad Dermatol: 2004; 50 (3)

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Las formas moderadas que afecten las zonas centro faciales pueden confundirse con una dermatitis seborreica, y aquellas variantes clínicas que presenten pápulas foliculares hiperpigmentadas, habrá que distinguirlas de una Pseudoacantosis nigricans.

Sin embargo dentro de los diagnósticos diferenciales clínicos más característicos están: Epidermodisplasia veruciforme de Lewandosky y Lutz, el Síndrome de Cowden y la Acroqueratosis veruciforme de Hopf. En el caso de esta última, las lesiones suelen ser poco pruriginosas y dolorosas y no se agravan con la exposición solar, aunado a que microscópicamente se advierte la presencia de una hiperqueratosis ortoqueratósica circunscrita en forma de "campanario de iglesia". (30)

De los histopatológicos : Pénfigo benigno familiar de Haley- Haley (el principal), la Enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria o persistente) y

menos común con la Enfermedad de Galli- Galli (variante poco conocida de la Enfermedad de Dowling- Degos), así como con el Disqueratoma verrugoso solitario y excepcionalmente para aquellas formas localizadas en pliegues: el Intertrigo acantolítico disqueratósico.

En la Enfermedad de Haley Haley, la dermatosis es acantolítica hereditaria, iniciándose en la adolescencia o en la edad adulta, cuyas lesiones predominan en los pliegues y la región cervical, constituida por lesiones vesiculo ampollosas que al romperse, forman placas erosivas y exudativas y que desde el punto de vista histológico a diferencia de la Enfermedad de Darier, la acantólisis predomina sobre la disqueratosis. La inmunofluorescencia directa es negativa. (82)

La Enfermedad de Grover generalmente se inicia después de los 40 años, predomina en el sexo masculino, se exagera con la sudoración, el calor, fiebre y reposo continuo en cama, las lesiones son principalmente en la región lumbar y torácica, constituida por pápulas eritematosas violáceas o bien por la presencia de papulovesículas aisladas o formando placas. Histopatologicamente la acantólisis puede reproducir, la imagen de una Enfermedad de Haley Haley o de Darier. La inmunofluorescencia directa es negativa. (83)

Otra genodermatosis más rara aun es la Enfermedad de Galli- Galli, localizada a pliegues de cuello, caras laterales de tronco y dorso de las manos, presentándose como placas pigmentadas reticulares. Por histopatología muestra hendeduras acantolíticas sin células disqueratósicas. (84)

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico y satisfactorio, pero el apoyo emocional brindado por el médico es de gran ayuda, por lo que es indispensable que se le explique detalladamente a el paciente, que es una enfermedad crónica e incurable, por lo

que se recomienda evitar los factores ambientales, mecánicos, hormonales y la ingesta de ciertos medicamentos que pudiesen empeorar su cuadro clínico.

Como su patrón de herencia está bien establecido, los pacientes que quieran en un futuro tener hijos, el consejo genético debe ser el método profiláctico de mayor utilidad, a fin de proporcionar a las familias afectadas una información adecuada acerca de la enfermedad, medidas terapéuticas, riesgo de transmisión y factores pronósticos. (7)

Para los casos leves y moderados, se recomiendan tratamientos locales a base de cremas con ácido salicílico, urea y ácido láctico, antisépticos y antibióticos tópicos por la susceptibilidad a las infecciones y en algunos casos, la aplicación de esteroides tópicos para controlar aquellos casos de pacientes con eccema.

Para los pacientes que realizan labores o trabajos manuales, una opción es el uso de guantes. Para los pacientes que realizan labores o actividades manuales, una opción es el uso de uñas postizas. (85)

Otra alternativa son los retinoides por vía tópica para las afecciones leves a moderadas, entre ellos la isotretinoína en gel al 0.5%, dos veces al día por un período de 3 meses, tazaroteno al 0.5 % solo o combinado con un esteroide tópico durante 6 semanas, adapaleno en gel al 0.1 % y el 5- fluorouracilo al 1% en crema para las formas hipertróficas, los alfa-hidroxiácidos y el calcipotriol en ungüento, todos con resultados variables. (86) (87)

Los retinoides sistémicos han tenido eficacia en aquellas lesiones que son muy extensas, aunque no son indicados en lesiones hipertróficas de los pliegues en donde presentan una pobre respuesta al tratamiento. Por otra parte, se conoce que mejoran los cuadros clínicos, más no cambian la evolución y las remisiones suelen ser relativamente cortas, lo cual limita su uso por el efecto tóxico que puedan generar. (88)

Pero para algunos autores los retinoides orales, son el tratamiento de elección para esta enfermedad; por ejemplo el etretinato a dosis de 0.25 a 0.5/ mg/kg/ día hasta que desaparezcan las lesiones, o bien a razón de 2 mg/ Kg/ día por períodos de 15 días a 3 meses. La isotretinoína para otros autores es el de mayor utilidad a una dosis de 2- 2.5 mg/ kg/ día y también se ha utilizado el acitretin (principal metabolito del etretinato) a dosis de 20- 50 mg día. (89) (90)

La efectividad de la vitamina A, fue señalada en 1941 por Peck y colaboradores, y desde entonces se ha estado utilizando con mejoría de las lesiones, a dosis muy variables. Geltzer comunicó que su uso a 100 ,000 a 150, 000 UI diariamente por espacio de 1 año produce buenos resultados. (46)

Otra opción terapéutica es el tratamiento con la ciclosporina a razón de 3 a 5 mg/ kg/ día con resultados satisfactorios. (91)

Otra alternativa en pacientes que no pueden utilizar retinoides, es la terapia Fotodinámica utilizando ácido 5- aminolevulinico en crema como un fotosensibilizante. (92)

En relación a la cirugía, su papel se limita para aquellos pacientes con una forma clínica localizada y persistente, como en las variantes hipertrófica localizadas, en las que se ha observado la remisión de las lesiones hasta por 2 años y en casos, muy particulares la exéresis quirúrgica o injertos de piel pueden practicarse. (93)

La dermoabrasión rotatoria profunda llegando por debajo de la dermis papilar, puede generar períodos de remisiones largas, pero en las lesiones de tórax puede dejar como secuelas cicatrices queloides. Kelman y colaboradores, comunican el caso de un paciente con Enfermedad de Darier- White cornificada, quien tuvo involución de las lesiones con dermoabrasión, electrodesecación y curetaje. (94) (95) (96)

La vaporización con láser de CO₂ , provocando una cicatrización lenta, a diferencia de éste el láser Erbium- YAG es menos traumático, y está indicado para cuadros muy severos con buenos resultados. (97)

PRONOSTICO

Como ya se comentó la Enfermedad de Darier es crónica, presenta períodos de estabilización y de exacerbación espontánea o provocada por los factores como el calor, la fotoexposición, etc. Dos de cada tres pacientes mejoran con la edad y permanecen inactivos, por lo que el pronóstico se reserva a evolución de acuerdo a las posibles complicaciones o manifestaciones asociadas propias de la enfermedad. (98)

PROTOCOLO DE ESTUDIO

ENFERMEDAD DE DARIER SU FRECUENCIA Y CORRELACION CLINICO PATOLOGICA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA, EN UN PERIODO DE 49 AÑOS.

1.- Planteamiento del problema.

¿Cuál es la frecuencia de Enfermedad de Darier en el período comprendido de enero de 1955 a diciembre del 2004 (49 años) en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua?

2.-Justificación.

La Enfermedad de Darier o Queratosis Folicular, es una genodermatosis poco común, cuyo sustrato histopatológico es la disqueratosis acantolítica focal, la cual también puede observarse en otras dermatosis como son: la Enfermedad de Grover y ciertos casos de Pénfigo crónico benigno familiar de Hailey- Hailey. Por lo que nos interesa adquirir un mayor conocimiento de la enfermedad.

3.-Objetivo General.

- Estimar la frecuencia de los casos enviados con diagnóstico clínico de Enfermedad de Darier al Laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua, en el Período comprendido de enero de 1955 a diciembre del 2004 (49 años).

4.- Objetivos Específicos.

- Conocer la frecuencia anual de Enfermedad de Darier, sus aspectos clínicos y los hallazgos histopatológicos.
- Determinar su índice de correlación clínico- patológica.

5.-Tipo de Estudio.

-Retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, de correlación con los estudios realizados en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", en el período comprendido de enero de 1955 a diciembre del 2004 en un período de 49 años.

6.-Población.

-Se revisaron todas las láminas histológicas realizadas en el Laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", que presentaron hallazgos histopatológicos relacionados con el diagnóstico de Enfermedad de Darier.

7.-Grupo de Estudio.

-Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Darier, a quienes se les tomó biopsia de piel y se les recolectó en una hoja de registro los siguientes datos : número de biopsia, sexo, edad, topografía, morfología, tiempo de evolución, diagnóstico clínico de envío y descripción microscópica..

8.-Criterios de Inclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de Enfermedad de Darier.
- .Casos registrados en el Laboratorio de Dermatopatología, con resultado histopatológico de Enfermedad de Darier, durante el período de enero de 1955 a diciembre del 2004 (49 años).

9.-Criterios de Exclusión.

- Casos cuyo resultado histopatológico no corresponda a Enfermedad de Darier, durante el período de estudio ya establecido.

10.-Variables y Criterios de evaluación.

Variable Dependiente

- Biopsias con resultado histopatológico de Enfermedad de Darier.

Variable Independiente

- Biopsias de enero de 1955 a diciembre del 2004.

Variables de Interés secundario

- Sexo.
- Edad.
- Topografía.
- Morfología.
- Evolución.
- Síntomas.

11.- Análisis Estadístico.

Establecer la correlación clínico patológica, mediante frecuencias observadas de los casos de Enfermedad de Darier.. La información se capturó y procesó con el programa software EXEL 7.0, y la información se analizó con el paquete estadístico SSPS.

12.-Metodología.

Se revisaron todos los estudios histopatológicos correspondientes a Enfermedad de Darier, así como los casos enviados con este diagnóstico, el de probable y aquellos enviado con otros diagnósticos pero que histológicamente fueron de esta enfermedad.

13.- Recursos Humanos.

Los recursos propios del Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", para el estudio y análisis de los exámenes correspondientes."

RESULTADOS

FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO CLINICO DE ENFERMEDAD DE DARIER.

De 57, 486 biopsias de piel, efectuadas de enero de 1955 a diciembre del 2004 (49 años) : 64 casos correspondieron a Enfermedad de Darier, lo que representa el 0.21 %. Su distribución por año se muestra en la Tabla 1 y por décadas en la Gráfica 1.

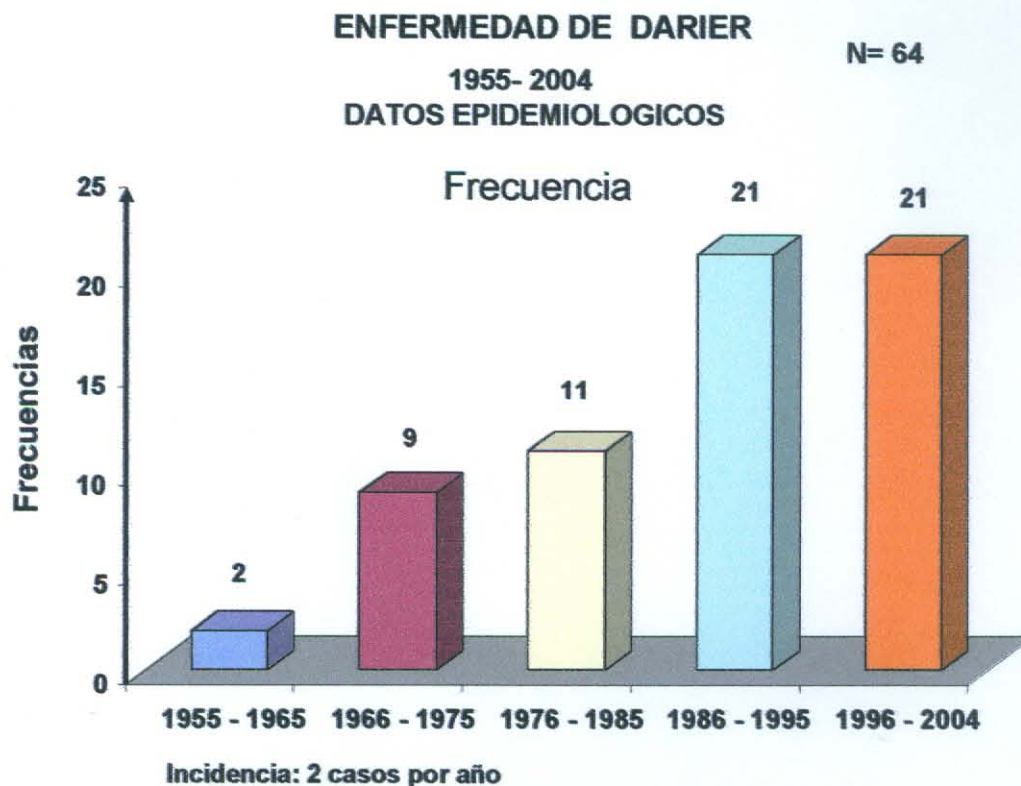
Tabla 1. INCIDENCIA ANUAL DE ENFERMEDAD DE DARIER EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA. 1955- 2004. (N = 64)

Años	Casos	Biopsias	Incidencia
1956	1	107	0.93 %
1965	1	269	0.37 %
1966	2	228	0.88%
1968	1	307	0.33%
1969	1	499	0.20%
1970	1	498	0.20%
1971	2	499	0.40%
1973	2	626	0.32%
1976	2	827	0.24%
1977	1	443	0.23%
1982	3	1188	0.25%
1983	2	1289	0.16%
1984	1	1367	0.07%
1985	2	1211	0.17%
1986	4	1244	0.32%
1987	1	1154	0.09%
1988	4	1268	0.32%
1990	1	1647	0.06%
1991	1	1772	0.06%
1992	4	2033	0.20%
1993	1	2038	0.05%
1994	1	2935	0.03%
1995	4	2636	0.15%
1996	4	3123	0.13%

Años	Casos	Biopsias	Incidencia
1997	2	2800	0.07%
1998	1	2336	0.04%
1999	1	2689	0.04%
2000	3	2674	0.11%
2001	1	2673	0.04%
2002	4	3103	0.13%
2003	3	3234	0.09%
2004	2	3491	0.06%
Total	64	57, 486	0.21%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP.

*Los años que no se encuentran descritos en la tabla se debe a que en los mismos, no se registró ningún caso de Enfermedad de Darier.



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

Gráfica 1:

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.

Clasificación por Sexo.

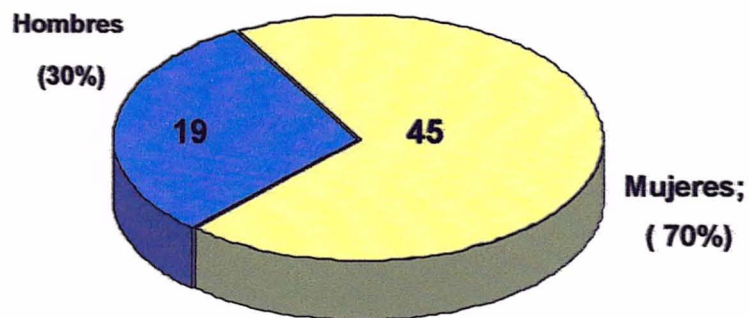
Por sexo, 45 de los pacientes fueron mujeres (70 %) , con una relación de 2.3: 1 sobre el sexo masculino. Gráfica 2

ENFERMEDAD DE DARIER. N= 64

1955- 2004

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Sexo

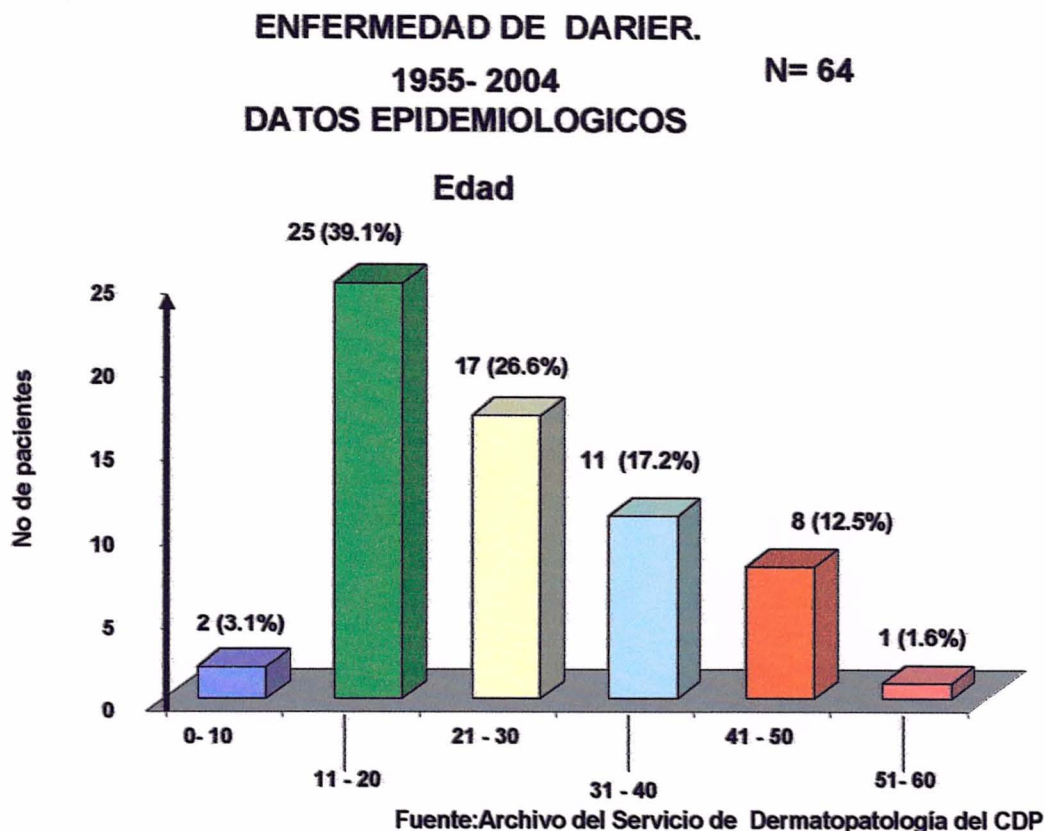


Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

Gráfica 2

Clasificación por Grupo de Edad.

El rango de edad en la población estudiada fue de 10 a 52 años, siendo más frecuente en pacientes jóvenes entre los 11 a 20 años con 25 casos (39.1 %) y solo un paciente (1.6 %) a la edad de 52 años. Gráfica 3.



Gráfica 3.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Por Topografía.

En la Enfermedad de Darier, la topografía más afectada en 58 casos (90.5 %), fue la diseminada. En dos casos de la forma localizada (6.3 %), las lesiones estaban confinadas a las caras laterales del cuello, el tercero a piel cabelluda y el cuarto a flanco derecho. Tabla 2

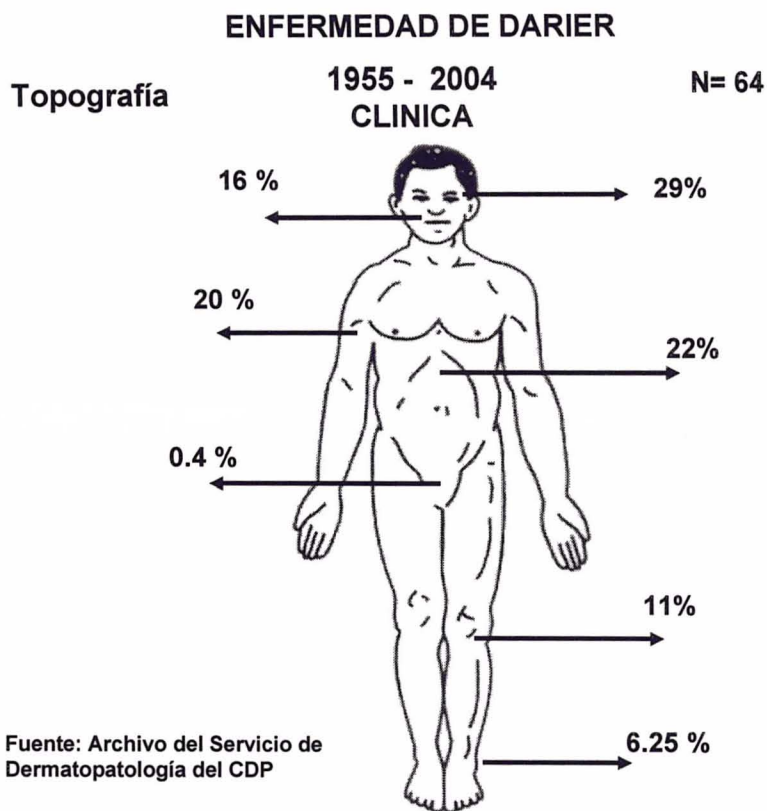
Tabla 2.

TOPOGRAFIA.

Descripción	casos	%
Diseminada	58	90.6%
Localizada	4	6.3%
Generalizada	2	3.1%
Total	64	100 %

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP.

En los 64 pacientes con Enfermedad de Darier como ya se comentó, predominó la forma diseminada, cuyo segmento corporal más afectado fue la cabeza (29 %), seguida del tronco (22 %).



El esquema 1, describe los porcentajes de cada una de las topografías afectadas.

La tabla 3, desglosa la zona anatómica involucrada en cada uno de los segmentos corporales.

Tabla 3. **ENFERMEDAD DE DARIER . TOPOGRAFÍA AFECTADA.**

Topografía	Zona Anatómica Involucrada	N= 64
Cabeza	Piel cabelluda	17
	Frente	20
	Mejillas	14
	Regiones pre y retro auriculares	9
	Surcos nasogenianos	7
	Mentón	3

Topografía	Zona Anatómica Involucrada	N= 64
Cuello		
	Caras laterales	25
	Cara anterior	16
	Cara posterior	9
Tronco		
	Cara anterior	30
	Cara posterior	19
	Abdomen	11
	Región pre esternal	6
	Pliegues submamaros	5
	Región del pubis	1
	Región de escroto	1
Extremidades superiores	Antebrazos	20
	Manos y dorso de manos	19
	Brazos	14
	Palmas	9
	Hombros	6
	Brazos	5
Extremidades Inferiores	Muslos	11
	Pliegues inguinales	10
	Piernas	8
	Pies	8
	Huecos popliteos	1
Uñas		4

Fuente: Archivo el Servicio de Dermatopatología del CDP

Por Morfología.

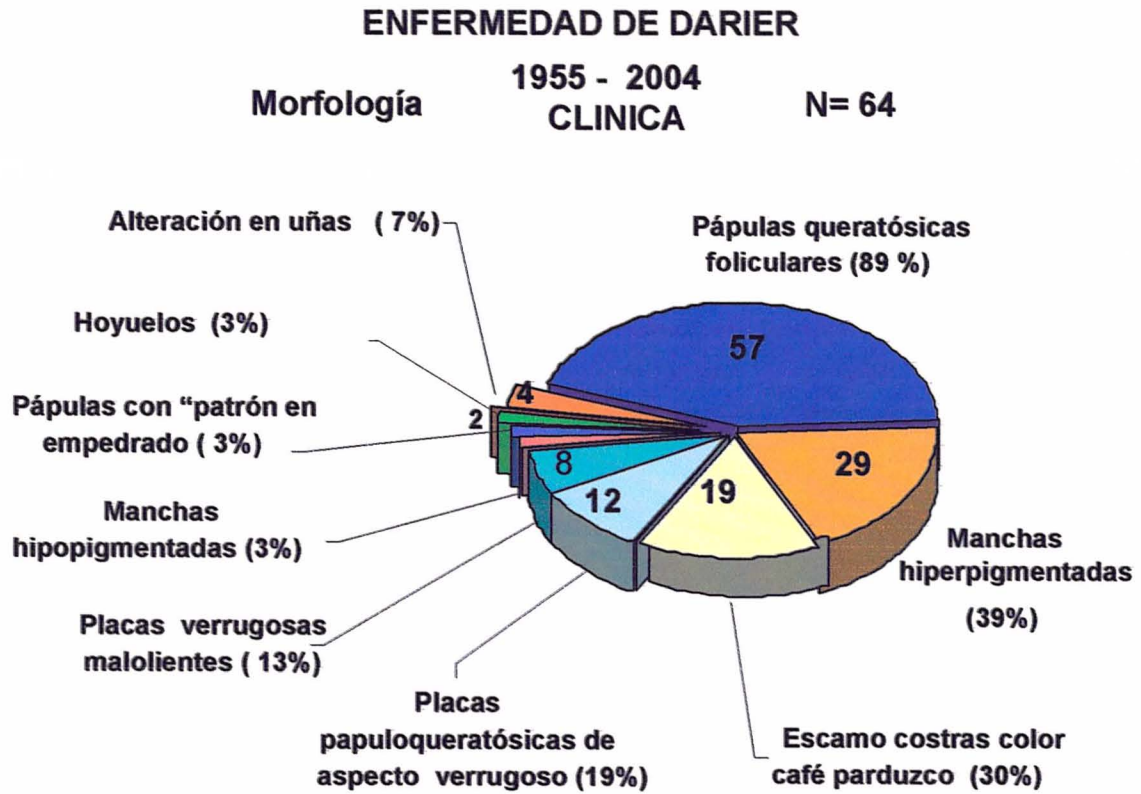
La lesión elemental que predominó fueron las pápulas queratósicas foliculares en 57 pacientes (89 %). En la Tabla y Gráfica 4, se describen la morfología y frecuencia de cada una de las lesiones encontradas.

En dos casos a nivel del paladar duro se observaron pápulas con “patrón en empedrado”, en cuanto a las depresiones puntiformes u “hoyuelos”, uno de los pacientes las presentaba en plantas de pies y el otro en palmas de manos.

Tabla 4. ENFERMEDAD DE DARIER. MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES.

Morfología	casos	%
Pápulas queratósicas foliculares	57	89%
Manchas hiperpigmentadas	25	39%
Escamo costras color café pardusco	19	30%
Placas papuloqueratósicas de aspecto verrugoso	12	19%
Placas verrugosas malolientes	8	13%
Manchas hipopigmentadas	2	3%
Pápulas con “patrón en empedrado	2	3%
Depresiones Puntiformes “ pits”	2	3%
Uñas en forma de “V”	2	3%
Bandas “rojo blanco” ungueales	1	2%
Bandas “blancas y café oscuro” ungueales	1	2%

Fuente: Archivo el Servicio de Dermatopatología del CDP

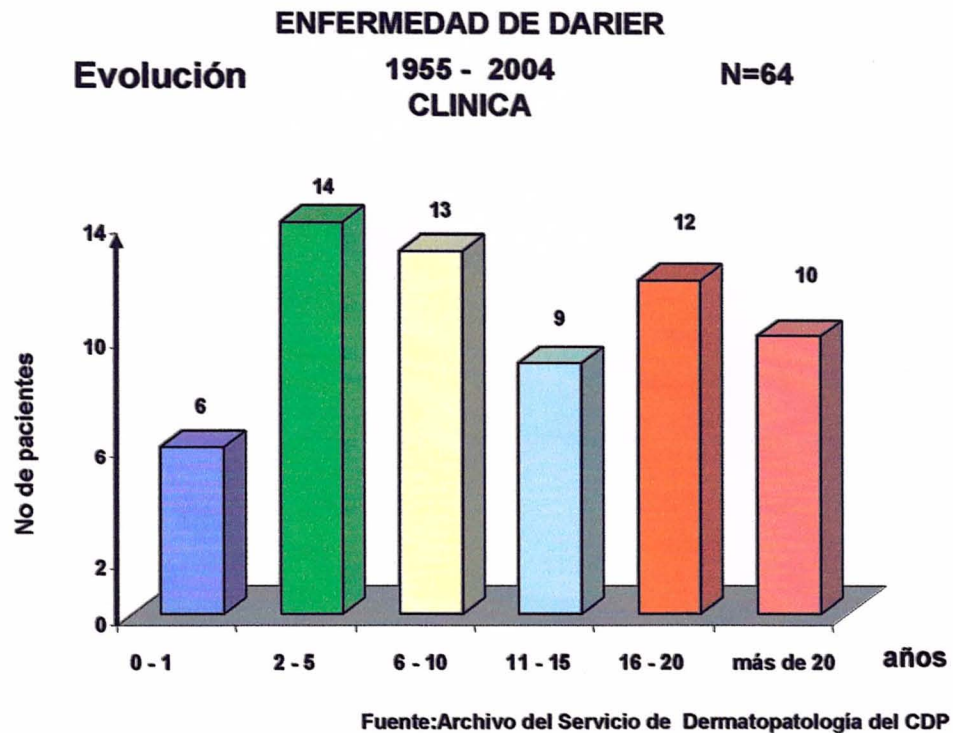


Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

Gráfica 4.

Por tiempo de Evolución.

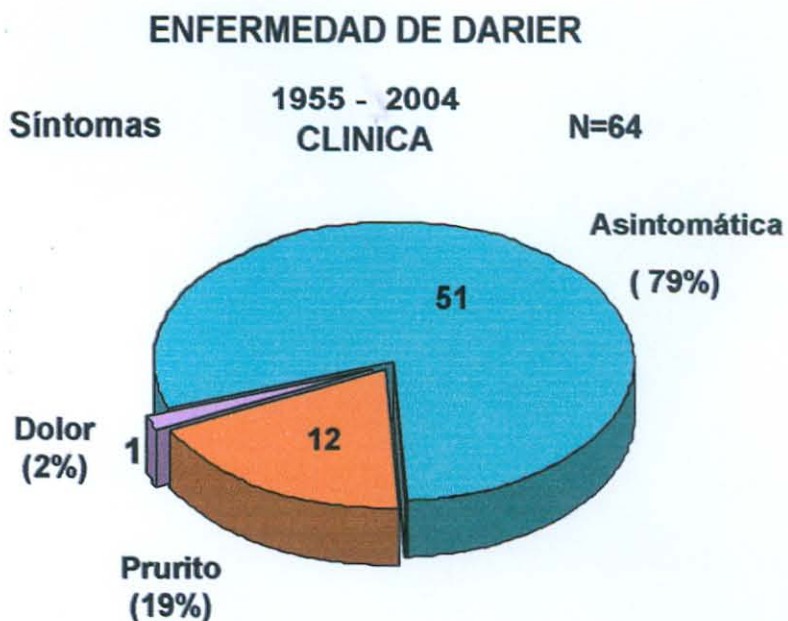
El tiempo de evolución de la enfermedad en 14 de los casos fue de (1 a 5 años), en 13 de (6 a 10 años), en 12 de (16 a 20 años), en 10 de (más de 20 años) , en 9 de (11 a 15 años) y en 6 de (menos de 1 año). Gráfica 5



Gráfica 5.

Por Síntomas

51 pacientes (80%) no presentaron ningún síntoma, 12 (19 %) prurito durante la exposición solar y en 1 (2 %) sensación de dolor durante la actividad física. Gráfica 6



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

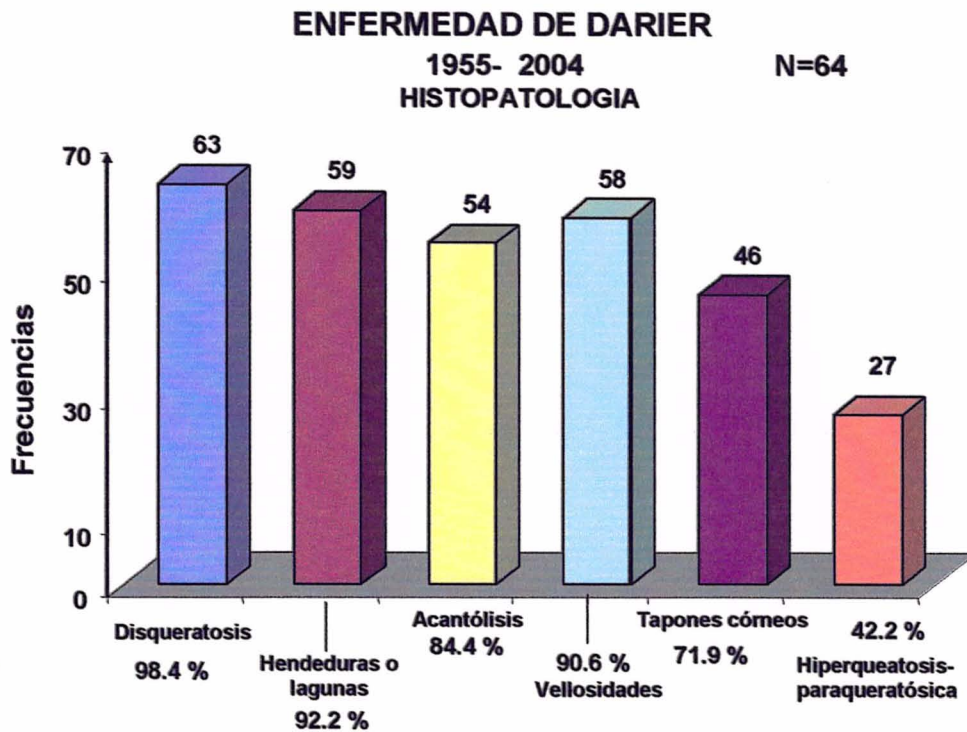
Gráfica 6

Otros antecedentes de importancia referidos en la hoja de envío al Archivo de Dermatopatología

- En dos de los casos, se tiene el antecedente heredofamiliar de una madre y un padre con presencia de lesiones semejantes a las de los pacientes.
- Otros dos pacientes padecen de oligofrenia.

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

De las 64 biopsias de piel, los aspectos microscópicos más característicos encontrados fueron: cuerpos redondos en 63 casos (98.4 %) y granos en 61 casos (95.3%), presencia de hendeduras o lagunas en 59, vellosidades en 58, acantólisis en 54, tapones córneos en 46 y paraqueratosis en 27 pacientes. Gráfica 7.



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP.

Gráfica 7.

Aunado a los hallazgos histopatológicos más representativos de la Enfermedad de Darier, se encontraron otros datos inespecíficos para esta entidad y que son descritos en la Tabla 5.

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS EN LA ENFERMEDAD DE DARIER. 1955- 2004.

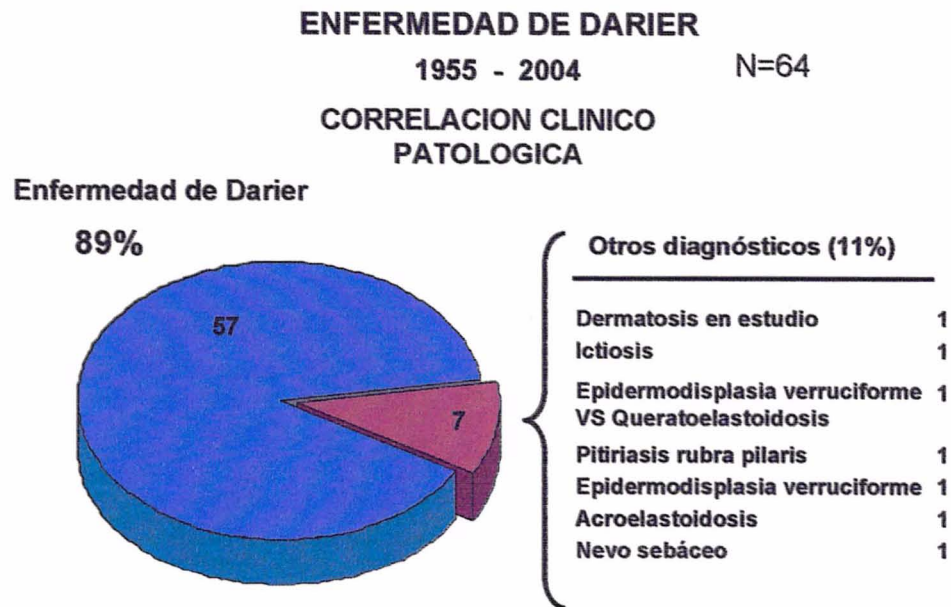
Hallazgos histológicos	Casos	%
Cuerpos redondos	63	98.4%
Granos	61	95.3%
Infiltrado inflamatorio	59	92.2%
Hendeduras o lagunas	59	92.2%
Vellosidades	58	90.6%
Acantólisis	54	84.4%
Acantosis	51	79.7%
Tapones corneos	46	71.9%
Papilomatosis	44	68.8%
Hiperqueatosis-ortoquerátosica	42	65.6%
Hiperpigmentación de la capa basal	39	60.9%
Elastosis solar	29	45.3%
Hiperqueatosis paraqueratósica	27	42.2%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	11	17.2%
Vasos dilatados y congestionados	4	6.3%
Edema de la colagena	3	4.7%
Caída de pigmento melánico	2	3.1%

Fuente: Archivo el Servicio de Dermatopatología del CDP

CORRELACION CLINICO PATOLÓGICA.

Diagnóstico clínico de envío

De los 64 casos de Enfermedad de Darier enviados al Laboratorio de Dermatopatología: 57 (89 %), fueron enviados con este diagnóstico y 7 (11 %) con otros diagnósticos los cuáles se describen en la Gráfica 8.



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP.

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Debido a que el Centro Dermatológico " Dr. Ladislao de la Pascua", es una Institución de concentración de pacientes con distintas dermatosis, se concluye como es referida en la literatura consultada para este protocolo de estudio, que la Enfermedad de Darier es una genodermatosis poco frecuente.

Del total de las biopsias enviadas al Laboratorio de Dermatopatología, observamos 64 casos (.21 %) de Enfermedad de Darier. Y en las últimas dos décadas, se encuentra el mayor número de ellas, registrándose una frecuencia de 4 casos en cada uno de los siguientes años: 1986, 1988, 1992, 1995, 1996 y 2002, lo cual puede estar asociado a que cada vez es más común encontrar, pacientes que acuden al médico.

A diferencia de la literatura citada por Vettori (1) y Ron (2), quienes describen que no hay predilección por el sexo y otros como Tadavia y colaboradores (8) quienes refieren un predominio por el masculino, nuestro estudio mostró más predisposición por el femenino (70 %), con lo que concluimos que el género más afectado, varía de acuerdo al estudio realizado.

La edad de presentación fue similar a la de otros autores como Hurwitz (9), siendo más común entre los 11 - 20 años (39.1 %) y solamente encontramos un caso cuyo inicio fue en la sexta década de la vida, a la edad de 52 años.

Clínicamente la topografía más afectada en nuestro estudio, fue similar a la descrita por Buerge y colaboradores en su estudio de 163 pacientes (3), en la que las zonas seboreicas de cara y tronco son la topografía más afectada. Incluso en los dos casos en la que la dermatosis fue generalizada, los sitios más involucrados continuaron siendo las áreas seboreicas: cara, V del escote y parte superior de espalda.

Morfológicamente la lesión elemental más común fueron las pápulas queratósicas foliculares, seguidas de manchas hiperpigmentadas, lo cual como refiere Garat (26) éstas manchas pueden estar situadas a la periferia de otras lesiones y dar el aspecto de melanodermia difusa o generalizada.

Weathers (39) describe que las mucosas se afectan hasta en un 13- 50 % de los casos, contrariamente nosotros observamos compromiso a este nivel únicamente en dos pacientes (3 %), lo que nos hace pensar que muy probablemente en las hojas enviadas al Laboratorio de Dermatopatología, los médicos pudieron haber obviado este dato, por lo cual el grado de afección debe ser mayor a el resultado obtenido, pero que desafortunadamente no pudo constatarse por que nuestro estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo.

También se ha visto que existe una adecuada correlación clínico patológica de esta entidad en el 89 % de los casos, por lo que en este Centro Dermatológico, el Dermatólogo está familiarizado con este cuadro clínico y tiene conocimiento de la enfermedad, a pesar de ser poco observado en la consulta Dermatológica general.

Debido a que el cuadro clínico es orientador, los cambios microscópicos en la Enfermedad de Darier, son muy característicos y son los que permiten confirmar su diagnóstico.

Por último cabe comentar, que el motivo de haber realizado este estudio, es para conocer la frecuencia, los aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos así como la correlación clínico patológica de esta genodermatosis en una Institución tan grande como es el Centro Dermatológico Pascua, quien recibe a nivel nacional anualmente el mayor número de pacientes. Por lo que nos puede dar datos epidemiológicos importantes en nuestra población y que si bien La Enfermedad de Darier, es una genodermatosis de evolución crónica e incurable, el echo de sospecharla y diagnosticarla, nos es de gran ayuda para orientar y apoyar los enfermos que la padecen.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vettori M C, Dalla C M, Leroux B, et al. Enfermedad de Darier familiar. Arch Argent. Dermatol. 1998; 46: 197- 201.
- 2.-Ron R; Baden H HP. Commentary: Darier- White disease. Arch Dermatol. 1983; 119: 81-83.
- 3.- Burge SM, Wilkinson JD : Darier – White disease. A review of the clinical features in 163 patients. J Am Acad Dermatol. 1992; 27: 40-50.
- 4.-Degos R: Maladie de Darier in: Dermatologie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. Paris, Francia. 1953. Tome I (II).pp 311-16.
- 5.- Lucien Périn: Maladie de Darier. En “ Nouvelle Pratique Dermatologique”; Darier- Sabouraud. Tome VI (VIII). Pp: 385- 401. Masson Et CIE, É diteurs. 1936. Paris.
- 6.- Gottlieb SK, Lutzner MA: Darier’s Disease. An electron microscopic study. Arch Dermatol. 1973; 107: 225- 30.
- 7.--Larralde de Luna, González y G. Schroh: Enfermedad de Darier en la Infancia. Piel. 1997; 12::7-10.
- 8.-Tadavia S, Mortimer E, Munro CS. Genetic epidemiology of Darier ´s disease: a population study in the west of Scotland. British J of Dermatol. 2002; 146: 107-109.
- 9.- Hurwitz. Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence: Hereditary skin disorders. The Genodermatoses. Ed W.B. Saunders company. 2 ed. 1993: 164- 197.
- 10.-Baba T, Yaoita H. UV Radiation and Keratosis Follicularis. Arch Dermatol. 1984; 120: 1484- 87.
- 11.-Kimoto M, Akiyama M, Matsuo I. Darier ´s disease restricted to sun- exposed areas. Clinical and Experimental Dermatol. 2002; 29: 37- 39.
- 12.- Clark RD, Hammer CJ, Patterson SD. A Cutaneous disorders (Darier’s Disease) evidently exacerbated by lithium carbonate. J Am Acad Dermatol. 1990; 23: 296-8.

- 13.- Otley CC, Momtaz K. Induction of Darier- White disease with UVB radiation in a clinically photo- insensitive patient. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(5 pt 2): 931- 934.
- 14.- Di Giovanna JJ, Aoyagy T, Taylor JR et al. Inhibition of epidermal adenyl cyclasa by lithium, carbonate. *J Invest Dermatol.* 1981; 76: 259-63.
- 15.- Rdondo J., Velasco E., Gómez S., Rodríguez F. et al. Estudios clínicos y de laboratorio. Estudio clínico y genético de tres familias afectadas por la enfermedad de Darier. *Act Dermatosisifiliogr.* 1998; 89: 519- 529.
- 16.-Novales J : Enfermedad de Darier “ comunicación de un caso”. *Dermatología Revista Mexicana.* 1957; Tomo II (3).pp: 237-244.
- 17.-Cohen D, Chumakovl, Weissenbach J. A first- generation physical map of the human genome. *Nature.* 1993; 366: 698-70.
- 18.- Wakem P. , Ikeda S. , Haake A. et al. Localization of the Darier Disease Gene to a 2-cM portion of 12q23-24.1. *J Invest Dermatol.* 1996. 106: 365-67.
- 19.- Carter SA, Bryce SD, Munro CS y cols. Linkage análisis in British pedigrees suggest a single locus for Darier disease and narrow the localitation to the interval between D12S105 and D12S129. *Genomics.* 1994; 24: 3278- 82.
- 20.- Sakuntabhai A, Ruíz- Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge SM et al. Mutations in ATPA2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier' s Disease. *Nat Genet.*1999; 21: 271-277.
- 21.- Sakuntabhai A, Burger SM, Hovnanian. Spectrum of novel ATPA2 mutations in patients with Darier's disease. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1611-1619.
- 22.- Sakuntabhai, J. Dhitavat, S. Burger, A. Hovnanian: Mosaicism for the ATP2A2 mutations causes segmental Darier' s disease. *J Invest Dermatol.* 2000. 115: 1144- 1147.
- 23.-Tada J, Hashimoto. Ultrastructural localization of cell junctional components (desmoglein, plakoglobin, E- cadherin and B- catenin) in Haley- Haley disease, Darier 's disease, and pemphigus vulgaris. *J Cutan Pathol.* 1998; 25: 106-111.
- 24.- Dhitavat J, Cobbold C, Leslie N, Burge S, Hovnanian A. Impaired Trafficking of the Desmoplakins in Cultured Darier's Disease Keratinocytes. *I Invest Dermatol.* 2003; 121: 1349- 1355.

- 25.-Burge SM, Ryan TJ, Williams C. Darier's disease: an immunohistochemical study using antibodies to proteases. *Br J Dermatol.* 1989; 121: 613- 621.
- 26.-Gorlin RJ, Chaudhry AP. The oral manifestation of keratosis follicularis. *Oral Sur.* 1959; 12: 1468
- 27.-Weathers DW, Olansky S, Sharpe LO. Darier 's Disease With Mucous Membrane Involment . *Arch Dermatol.* 1969; 100: 50- 53.
- 28.- 27.-De las Heras C. Pápulas hiperqueratóxicas en el tronco y las extremidades. *Piel.* 1990; 5: 139-41.
- 29.-Jacyk W.K, Plessis P:J: du: Viral Warts in a Patient with Darier's Disease Show Acantholytic Dyskeratosis. *The American J of Dermatology.* 1997; 19 (1): 87-88.
- 30- Blanchet- Bardon C, Durand- Delome M, Nazarro V et al: Acrokérarotose verruciforme de Hopf ou maladie de Darier acrale. *Ann Dermatol Vénéreol.* 1988; 115: 1229-1232.
- 31-Elsbach EM, Nater JP: The hypertrophic form of Darier's disease. *Dermatológica.* 1960; 12: 93.
- 32.- 31.-Romano S, Massai L, Alessandrini C, Miracco C, Fimiani M.A: Case of acral Darier's Disease. *Dermatology.* 1999; 199: 365- 68.
- 33.-Vettori MC, Dalla MC, Leroux B, Beergero A, Fernández RB. Enfermedad de Darier familiar. . *Arch Argent Dermatol.* 1996; 46: 197- 201.
- 34.-Ronchese F: The Nail in Darier's Disease. *Arch Dermat.* 1965; 91.pp: 617-18
- 35.-Cabrera Hernández E, Morales Barrera: Enfermedad de Darier. Comunicación de un caso y breve revisión del tema. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1998; 7 (3). pp: 119-23.
- 36.-Regazzini R, Zambruno G, DeFilippi C, Rosso R et al: Isolated acral Darier's Disease with haemorrhagic lesions in a kindred. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 495-96.
- 37.-Thappa DM, Garg BR. Darier's disease with circumscribed plantar keratoderma. *J Dermatol.* 1996; 23: 139- 40.
- 38.-Zaias N, Ackerman B. The Nail in Darier- White Disease. *Arch Dermatol.* 1973; 107: 193- 199.

- 39.-Garat H, El Sayed F, Bazex J. Meladie de Darier. *Ann Dermatol Venérel.* 1998; 125: 611-13.
- 40.- Rowley MJ, Nesbitt LT, Carrington PR, Espinoza CG. Hypopigmented macules in acantholytic disorders
- 41.-Getzler NA, Flint A. Keratosis Follicularis. A study of one family. *Arch Dermatol.* 1966; 93: 545- 49.
- 42.- Soroush V, Gurevitch AW. Darier ´s Disease Associated with Multiple Café-Asu- Lait Macules. *Cutis.* 1997.; 59: 193-95.
- 43.-Berth- Jones, Hutchinson PE. Darier´s disease with perofollicular depigmentation. *Br J Dermatol.* 1989; 120: 827-30.
- 44.- Jacyk W. K: Leukodermic Macules in Keratoses Follicularis (Darier´s Disease). *Int J of Dermatology.* 1992; 31 (10): 715-17.
- 45.- Choudry K, Charles- Holmes R, Vella EJ, Burge S. Scarring alopecia due to folliculitis decalvans in a patient with Darier´s disease. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 307- 308.
- 46.-Villalobos A, Vega E, Mosqueda A. Enfermedad de Darier con lesiones en la mucosa bucal. *Dermatología Rev Mex.* 1998; 42(6): 262-65.
- 47.-Salopek TG, Krol A, Jimbow K. Case report of Darier´s disease localized to the vulva in a 5-year old girl. *Pediatr Dermatol.* 1993; 10: 148-148.
- 48.- Barrett JF et al: Darier´s disease localized to the vulva. Case report. *Br J Obstet Gynecol;* 1989; 96: 997.
- 49.-Moreno JC, Pérez AM: Enfermedad de Darier- White (disqueratosis folicular). *Piel.* 1989; 4: 171- 77.
- 50.-Goodman H. M y Pels R.T: Bullous dyskeratosis of the keratosis follicularis (Darier) type. *Arch Dermatol and Syph.* 1941; 44: 359.
- 51.-Finneraud C y Szymanski F: Chronic familial pemphigus probable vesicular variant of keratosis follicularis. *Arch Dermatol.. and Syph.* 1950; 61: 715.
- 52.- Tai-Yuen Wong, Martín C. Mihm Jr. Acantholytc dermatoses localized to genitalia and crural areas of male patients: A report of three cases. *J Cutan Pathol.* 1994: 27- 32.

- 53.-Miranda A, Pérez ON, Del Poozo LJ, Jiménez R, Quiñónez PA. Enfermedad de Darier Unilateral. *Actas Dermosifiliogr.* 1987; 78: 557- 559.
- 54.-Starink TM, Woerdeman MJ. Unilateral systematized keratosis follicularis. A variant of Darier's disease or an epidermal naevus (acantholytic dyskeratotic epidermal naevus) ?. *Br J Dermatol.* 1981; 105: 213- 214.
- 55.- Sánchez Bermejo C, Fernández, López E. A localized form of Darier's Disease. *Cutis.* 2000; 66: 112- 13.
- 56.-Cox NH. Unilateral Darier's Disease with contralateral renal agenesis. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 634- 35
- 57.-Cambiaghi S, Brusasaco A, Grimalt R, Caputo R. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's Disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32 (part 1): 284- 86.
- 58.-Romiti R, Amone M, Sotto MN. Epidermal naevus with Darier's Disease -like changes in a patient with Gardner syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43(part 2): 380- 82.
- 59.- Happle R,. Review of clinical examples providing evidence for dichotomus types of severity. *Arc Dermatol.* 1997; 133: 1505-09.
- 60.-Happle R., Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier's Disease. *Eur J Dermatol.* 1999; 9: 449- 51.
- 61.- Marcilly MC , Hovnanian A, Bérard F, Balme B, et al. Maladie de Darier segmentaire de type 2, troubles de l'humeur. Étude génétique. *Ann Dermatol Vénéreol.* 2001; 128 (suppl 3): S131.
62. -O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier's Disease. Implications for genetics studies. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1134- 38.
- 63.- -Grasa M.P, Bosch R, Abascal M, et al: Enfermedad de Darier hipertrófica de excepcional intensidad. Estudio enzimático, ultraestructural y respuesta terapéutica. *Actas Dermo- Sif.* 1981. 72 (11-12): 557- 64.
- 64.-Moreno GJC, Mozo VP, Rodríguez PA, Camacho MF. Enfermedad de Darier. Variedad hipertrófica. *Actas Dermatosifiliogr.* 1982; 73: 239- 44.
- 65.-Fitzgerald DA, Lewis- Jones MS. Darier's Disease presenting as isolated hyperkeratosis of the breasts. *Br J Dermatol.* 1997; 136: 290.

- 66.-Foresman LP, Goldsmith AL, Ginn L. Hemorrhagic Darier 's Disease. Arch Dermatol. 1993; 129: 511- 512.
- 67.-Jones WN, Nix TE, Clark HW. Hemorrhagic Darier 's Disease. Arch Dermatol. 1964; 89: 523- 527.
- 68.- Lever W. Enfermedades congénitas (genodermatosis). En Histopatología de la Piel. Buenos Aires, Argentina. Ed Inter- Médica S.A.I.C.I. 1991, 7 ed. Cap 6 . pp 76-8.
- 69.- El-Gothamy Z, Kamel MM. Ultrastructural observations in Darier's Disease... Am J Dermatopathol. 1988; 10: 306- 10.
- 70.-Sato A, Anton- Lamprecht I, Schnyder UW. Ultrastructure of dyskeratosis in morbus Darier. J Cutan Pathol. 1977; 173- 84.
- 71.-Burge SM, Millard F, Wojnarowska, Ryan TJ. Darie 's disease: a focal abnormality of cell adhesion. J Cutan Pathol. 1990; 17: 160- 164.
- 72.- Hakuno M, Akiyama M, Shimizu H, Wheelock MJ, Nishikawua T. Upregulation of P- cadherin expression in the lesional skin of pemphigus, Hailey- Hailey disease and Darier's disease. J Cutan Pathol. 2001; 28: 277- 81.
- 73.- Hashimoto K, Fujiwara K, Tada J, Harada M, Setoyama M, Eto H. Desmosomal dissolution in Grover 's disease, Hailey- Hailey 's disease and Darier 's disease. J Cutan Pathol. 1995; 22: 488- 501.
- 74.-Hafttek M, Kowalewski C, Mesnil M, Blaszczyk M, Schmitt DS. Internalization of gap junctions in benign familial pemphigus (Hailey- Hailey disease) and Keratosis follicularis (Darier 's disease). British J of Dermatol. 1999; 141: 224- 230.
- 75.-Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR, Schimdt P J. Suicidal ideation in Darier's disease. J Am Acad Dermatol. 1990; 22: 196-98.
- 76.-Ben Taarit C, Turki S, Fazaa B, Kammoun M, Ben Maiz H: Maladie de Darier et spondylarthritis ankylosante ; une nouvelle observation. Rév Méd Interne. 1997; 18; 821-22.
- 77.- Ruíz-Pérez VL, Carter SA, Healy E, Todd C, Rees JL et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease; variant cutaneous phenotypes are associated with

- missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1621- 28.
- 78.-Loche F, Carriere M, Schwarze HP, Thedenat B, BazexJ. Darier- White diseaseand dermatofibrosarcoma protuberans.- *Dermatology.* 1999; 279.
- 79.-Patrizi A, Ricci G, Neri I. Immunological parameters inm Darier's disease. *Dermatológica.* 1989; 178: 138-40.
- 80.-Pantazi V, Potouridou I, Katsarou A, Papadogiorgaki TH, Katsambas A. Darier's disease complicated by Kaposi's variceliform eruption due to herpes simplex virus. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol.* 2000; 14: 209-21.
- 81..-Vázquez López F, López Escobar M, Maldonado Seral C, Pérez Oliva N: The handheld improves the recognition of giant pseudocomedones in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50 (3); 454- 455.
82. -Burge SM. Hailey- Hailey disease: the clinical features, response to treatment amnd prognosis. *Br J Dermatol.* 1992; 126: 275-82.
- 83- Powell J, Sakuntabhai A, James M, Buerge SM, Hovnanian A: Grover's disease, despite histological similarity to Darier's disease, does not share an abnormality in the ATPA2 gene. *Br J Dermatol.* 2000; 143; 658.
- 84.-Braun- Falco M, Volgger W, Boreli S, Ring J, Disch R. Galli- Galli disease; an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling- Degos?. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45: 760-63.
- 85.-Gordon P, Shahidullah H, Humphreys F et al. Systemic steroids and eczematized Darier's disease. *Br J Dermatol.* 1995; 133. 332-35.
- 86.- Knulst A, Baart H, Vloten V. Topical 5- fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 463- 66
- 87.-Oster- Schmidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 603-604.
- 88.- Steijlen P, Happle R, Van G et al. Topical treatment with 13- cis- retinoic acid improves Darier's disease and induces the expression of a uniquepattern. *Dermatologic.* 1991; 182(3): 178-83.

- 89.-Blanchet BC, Nazarro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A, et al. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 982- 986.
- 90.-Burge SM. Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24: 53-56.
- 91.-Martini P, Peonia G, Bennedetti A, Lorenzi S. Darier- White syndrome and cyclosporine. *Dermatology.* 1995; 190: 174- 175.
- 92.-Exadaktylou D, Kurwa H A, Calonje E, Barlow R J. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J of Dermatol.* 2003; 149: 606-10.
- 93.- Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *Surg Oncol.* 1985. Apr; 11 (4): 420-3.
- 94.-. Zachariae H. dermoabrasion of Haley- Haley disease and Darier disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 136.
- 95.-Kelman IC, Kraemer KH, Peek GL. Cornifying Darier 's disease . A unique variant. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 504- 506.
- 96.- Toombs EL, Peck GL. Electrosurgical treatment of etetrinate- resistant Darier's disease. *Sur Oncol.* 1989; Dec, 15(12): 1277-80.
- 97.- Bejer C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey- Hailey disease. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 423- 27.
- 98.- Pui- Yan, Hsu T, Petterson W J, et al. Keratosis Follicularis (Darier Disease) *Dermatology.* 2003. 21: 11- 21