

## Enfermedad de Darier asociada con carcinomas basocelulares múltiples

Hugo N. Cabrera<sup>1</sup>, Myriam Dahbar<sup>2</sup> y Graciela F. Sánchez<sup>3</sup>

**RESUMEN:** La enfermedad de Darier es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, caracterizada por pápulas queratósicas en áreas seboreicas y anomalías ungueales. El gen alterado es el ATP2A2, que mapea en el cromosoma 12q23-24. La histopatología típica incluye áreas focales de separación entre células epidérmicas suprabasales y alteración de la queratinización.

No hay evidencia de que la enfermedad de Darier predisponga a neoplasia; en caso de aparecer se debería considerar el potencial carcinogénico de agentes tópicos y sistémicos.

Presentamos un paciente con enfermedad de Darier, que no recibió ninguna medicación para su enfermedad de base. Se podría plantear una alteración genética en el gen PTCH1, como gen supresor que inicia los epitelomas basocelulares.

**Palabras claves:** enfermedad de Darier - carcinoma basocelular.

**ABSTRACT:** Darier's disease is an hereditary autosomal dominant skin disorder characterized by keratotic papules on seborrheic area and nail abnormalities. A gene associated with Darier's disease has been mapped to 12q23-24.1 chromosome. This gene was identified as ATP2A2. The typical histopathologic changes include focal areas of suprabasal cleft and abnormal keratinization.

There is no evidence that Darier's disease predispose to malignant degeneration, but the potential carcinogenic of topical and systemic agents should be considered.

We present a patient with Darier's disease with no previous treatment for his condition. Alteration in PATCHED gene expression could be the initial event transformation to basal cell carcinoma.

**Key words:** Darier's disease - basal cell carcinoma.

### INTRODUCCION

La enfermedad de Darier es un trastorno de la queratinización que habitualmente afecta piel, mucosas y uñas. Se hereda en forma autosómica dominante. Se manifiesta al final de la primera década de la vida o durante la segunda, con pápulas hiperqueratósicas que a veces confluyen formando placas en áreas seboreicas. El gen que está alterado mapea en el cromosoma 12q23-24.1. Fue identificado como ATP2A2. Los hallazgos histológicos son acantolisis y anomalía de la diferencia-

ción de queratinocitos que conduce a la formación de cuerpos redondos. Hay escasos informes en donde se asocia enfermedad de Darier a carcinoma basocelular, como sucede en nuestro paciente.

### CASO CLINICO

Paciente de 57 años, sin antecedentes familiares de importancia, fototipo II, con fotodaño y con diagnóstico clínico e histopatológico de enfermedad de Darier en el año 1998, que se manifiesta por pápulas queratósicas en miembros superiores, región posterior de dorso y preesternal, con ligera exacerbación de las lesiones con el uso de ropa de lana, sin modificación de las mismas con la exposición solar. No hay compromiso mucoso, ni ungueal. No recibió tratamiento específico para su enfermedad de base.

<sup>1</sup> Profesor Titular de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Médica de Planta. Hospital de Clínicas "José de San Martín".

<sup>3</sup> Médica patóloga.

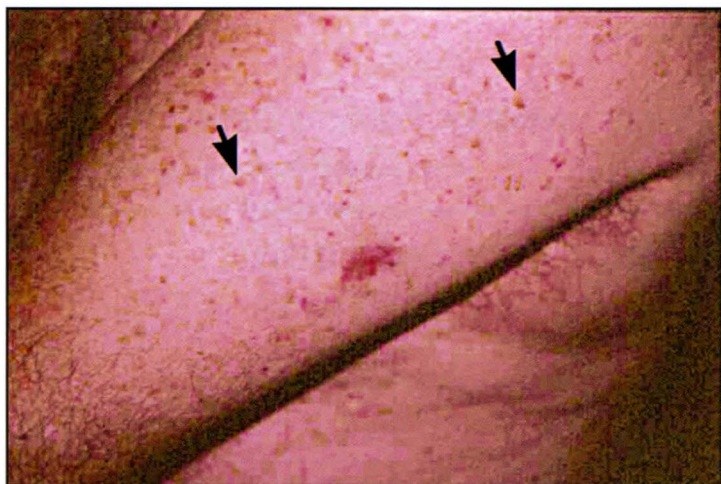


Fig. 1: Pápulas queratósicas en brazo.

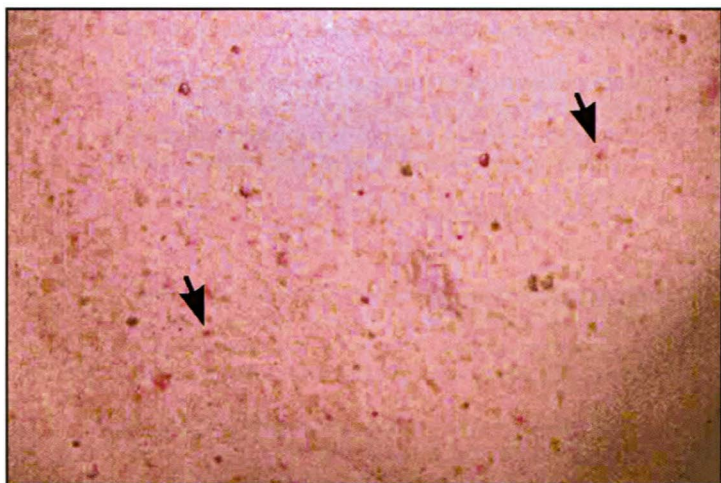


Fig. 2: Pápulas queratósicas en región posterior de tórax.

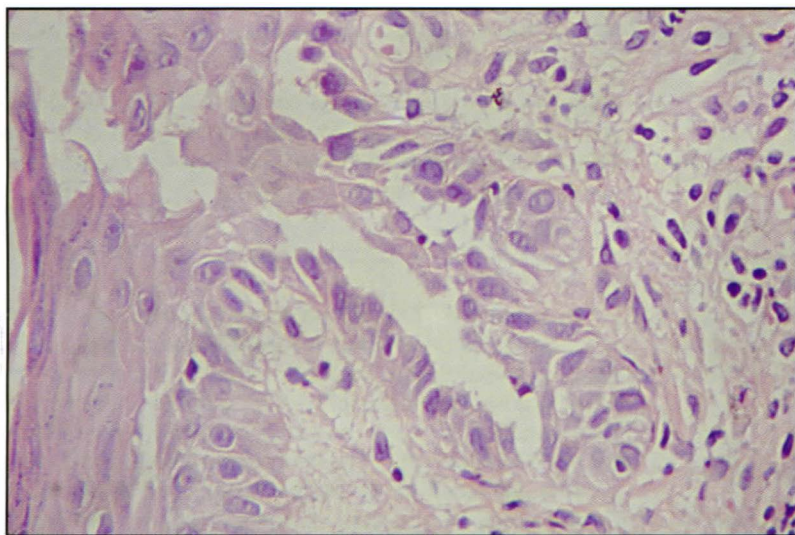


Fig. 3: Foco de acantolisis suprabasal que forma una hendidura (HE 250X).

Además presentó múltiples epitelomas basocelulares: en el año 1986 en región anterior de tórax (infraclavicular izquierda), en el año 1988 en región lateral de nariz, en el año 2000 en brazo izquierdo, en el 2001 región posterior derecha de dorso, 2003 en brazo derecho y en el 2004 en región de omóplato derecho.

*Histopatología* de lesión papulosa: foco de acantolisis suprabasal que forma una hendidura, papilas tapizadas por una sola hilera de células, granos y cuerpos redondos. Todos los epitelomas extirpados se estudiaron con histopatología, que confirma los diagnósticos.

## DISCUSION

La enfermedad de Darier-White fue descrita en 1889. Se hereda en forma autosómica dominante (aunque existen mutaciones espontáneas). Afecta a personas de ambos sexos. Empeora en el verano, siendo el calor y la humedad los factores agravantes de mayor importancia<sup>1</sup>. Clínicamente se manifiesta por pápulas foliculares cubiertas por una costra escamosa y rugosa, que pueden confluir para formar placas extensas, a veces verrugosas e hipertróficas, distribuidas principalmente en áreas seboreicas, pliegues nasogenianos, frente, ingle, tronco y cuero cabelludo. Las uñas por lo general se fragmentan en la parte distal, con muescas en V y engrosamiento subungular característico.

En la mucosa oral pueden apreciarse pápulas blanquecinas con una depresión central, que se localizan en la mucosa malar, paladar duro, blando y encías<sup>1</sup>; es más raro que comprometa mucosa rectal y vulvar. La alteración histológica consiste en una fisura suprabasal caracterizada por pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y anormalidad de la queratinización con células disqueratósicas.

El defecto está en el gen ATP 2A2 (SERCA) 2, su isoforma 2b, en el retículo endoplásmico y juega un rol importante en la biología de la epidermis, en la adhesión y diferenciación de queratinocitos epidérmicos<sup>2</sup>. Este gen codifica el calcio en el retículo endoplásmico.

La otra patología que presenta este paciente son epitelomas basocelulares múltiples. En el HACRE y xeroderma pigmentoso se ha comprobado la presencia de mutaciones puntuales del gen supresor de crecimiento tumoral denominado PATCHED. La alteración de la función de este gen podría inducir por sí solo la aparición de carcinomas. La causa es una





Fig. 4: Cuerpos redondos y apoptóticos (HE 400X).

falla en la interacción del conjunto PTC-SHH (Sonic Hedgehog), un ligando del gen *PATCHED*, que ocasionaría lesión del DNA. Además es fundamental tener en cuenta que el DNA es absolutamente inestable, lo que puede ocasionar defectos en los procesos reparativos o en los de replicación. En el carcinoma basocelular hay errores de replicación en porciones de DNA de células tumorales, constituidas por oligonucleótidos que se denominan también microsatélites<sup>3-5</sup>.

Estos se encuentran diseminados por todo el genoma y permanecen fijos durante toda la vida de la célula. Cuando existe un error en la replicación, las células tumorales presentan contracciones o expansiones de estos microsatélites, ocasionando alelos dispares en células normales. En el epiteloma basocelular estos microsatélites sufrirían cambios por mutaciones al azar, radiaciones y/o virus, ocasionando la pérdida de los genes reparadores<sup>6</sup>.

Burge y Wilkinson revisaron los hallazgos clínicos de 163 pacientes con enfermedad de Darier y no encontraron asociación con neoplasias malignas.

Sin embargo, hay comunicaciones de pacientes con enfermedad de Darier asociada a neoplasias malignas<sup>7</sup>. Se han descrito 5 casos, 4 de éstos asociados a carcinoma basocelulares, como sucedió en nuestro paciente.

Latour y cols. publicaron 2 pacientes que tenían neoplasias asociadas: carcinoma anexial y epitelomas basocelulares múltiples; el último paciente había recibido como tratamiento radioterapia de uno de los epitelomas basocelulares<sup>8</sup>. El tercer caso fue publicado en 1982 por Rapini y Konada con epitelomas basocelulares múltiples sin antecedentes de radioterapia previa<sup>9</sup>. En 1991 Hamadah y Grande publicaron un paciente con enfermedad de Darier con múltiples epitelomas basocelulares tratados con radioterapia<sup>10</sup>. Finalmente Russo y cols.<sup>11</sup>

publicaron otro caso de enfermedad de Darier y epiteloma basocelular. Algunos pacientes habían recibido como tratamiento local o sistémico para la enfermedad de Darier ácido retinoico / metotrexato / vitamina A ácida y radioterapia superficial.

Puede ser que la enfermedad de Darier con epitelomas basocelulares sea meramente coincidencia. En estas publicaciones se supone que los agentes aplicados en forma local o sistémica como ácido retinoico, metotrexato, vitamina A ácida o radioterapia podrían deteriorar el sistema inmune. Es importante considerar también la exposición solar prolongada de algunos pacientes en la patogénesis de neoplasias, teniendo en cuenta que la mayoría de los que tienen enfermedad de Darier evitan el sol debido a que empeora sus lesiones, aunque en algunos casos como el nuestro

no se exacerbaba con la exposición solar. Por último, deberíamos considerar los factores genéticos debido a que hay casos familiares de enfermedad de Darier y epitelomas basocelulares.

Nuestro paciente, fototipo II con lesiones de fotodaño, no había recibido tratamiento para la enfermedad de Darier, por lo cual se podría pensar como posibilidad de origen de los epitelomas basocelulares la radiación ultravioleta y alguna alteración genética.

## CONCLUSION

Si bien no hay evidencia de que la enfermedad de Darier predisponga a epitelomas basocelulares, en la literatura existen casos publicados. Deberían considerarse como factores predisponentes la exposición solar y el uso de terapéuticas que pueden ser carcinogénicas. En el caso de que no existiera medicación desencadenante se plantea la posibilidad de una alteración genética concomitante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Phillips, S.B.; Baden, H.P.: Darier-White disease (keratosis follicularis). En: Fitzpatrick, T.B.; Eisen, A.Z.; Freedberg, I.M.; Austen, K.F.: *Dermatology in General Medicine*. 4th Edit. McGraw-Hill; 1993; págs. 547-551.
2. Dhitavat, J.; Dode, L.; Leslie, N.; Sakuntabhai, A.; Lorette, G.; Hounanian, A.: Mutations in the Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>ATPase Isoform Cause Darier's Disease. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 486-489.
3. Frede, S.; Hliba, E.; Caballier, M.; Zayas, A.: Aspectos biomoleculares del carcinoma basocelular y su relación con la metástasis. *Arch Argent Dermatol* 2002; 52: 137-141.
4. Della Giovanna, P.: Protooncogenes, oncogenes y genes supresores tumorales. *Nociones básicas para el dermatólogo*. *Arch Argent Dermatol* 2003; 53: 231-234.
5. Saldanha, G.; Fletcher, A.; Slater, D.: Basal Cell Carcinoma:

- a dermatopathological and molecular biological update. **Br J Dermatol** 2003; 148: 195-202.
6. Hensin, T.: Genetics of Nonmelanoma Skin Cancer. **Arch Dermatol** 2001;137: 1486-1492.
  7. Burge, S.M.; Wilkinson, J.D.: Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. **J Am Acad Dermatol** 1992; 27: 40-50.
  8. Latour, D.L.; Amonette, R.A.; Bale, G.F.: Darier's Disease Associated with Cutaneous Malignancies. **J Dermatol Surg Oncol** 1981; 7: 408-412.
  9. Rapini, R.P.; Koranda, F.C.: Darier's disease and basal cell carcinoma. **J Dermatol Surg Oncol** 1982; 8: 634.
  10. Moreno Giménez, J.C.; Mozo Vargas, P.; Rodríguez- Pichardo, A.; Camacho Martínez, F.: Enfermedad de Darier- Variedad hipertrófica. **Actas Dermosifiliogr** 1982; 73: 239-244.
  11. Russo, F.; Pérez Bernal, A.; Camacho, F.: Darier's Disease Associated with Basal Cell Carcinomas. **Dermatol Surg** 1995; 21: 167-169.

**Dirección postal:**

H.N. Cabrera  
Libertad 2597  
1602 Florida  
Pcia. de Buenos Aires