



Se presenta el siguiente caso clínico con el objetivo de dar a conocer una genodermatosis de baja frecuencia, enfermedad de Darier, que se presentó concomitantemente a una sífilis tardía, que al ser tratada con penicilina, provocó una reacción adversa a la misma.

Paciente de sexo femenino, de 62 años de edad consultó por presentar placas

hiperqueratósicas muy pruriginosas y mal olientes, de más de 20 años de evolución. Refería que su madre presentaba las mismas lesiones, con un patrón mucho más acentuado

Al examen físico se observaron múltiples pápulas hiperqueratósicas que confluían formando placas amarillo grisáceas, comprometiendo casi la totalidad de su superficie corporal. También presentaba excoriaciones por rascado que daban a la piel un aspecto sucio característico, las lesiones eran fétidas y ocasionaban prurito.

Se constató en ambas palmas y plantas, placas eritematosas delimitadas con borde descamativo y en uña del 1° y 5° dedo de la mano derecha una pequeña muesca en V. Sin hallazgos en mucosa oral.

Se realizó biopsia en lesión de piel de pierna derecha y análisis de laboratorio que **arrojaron los siguientes resultados:**

GB: 9.100/mm³ NC:0% NS:61% E:10% PLAQ: 512.000/mm³ VSG: 100 VDRL: Reactivo 1/1 FTA/ ABS (IFI - ELISA) SIFILIS y TP-HA: Reactivo TSH: 10,77 µUI/ml (0,27-4,20 µUI/ml) Tiroxina Libre (T4 Libre): 1,02 ng/dl (0,93-1,70 ng/dl) Inmunoglobulina E (IgE):3451,0 U/ml (Hasta 100,0 U/ml) Gamma Globulinas 2,50 g/dl (0,70-1,50 g/dl)

La histopatología con técnica de hematoxilina-eosina reveló, en epidermis: hiperqueratosis superficial, hiperplasia

epidérmica verrugosa, disqueratosis con presencia de granos y cuerpos redondos, acantólisis suprabasal focal; y en dermis papilar: leve infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular.

La correlación clínica, de laboratorio e histopatológica confirmó el diagnóstico de enfermedad de Darier concomitante con una sífilis tardía.

Se inicia tratamiento para sífilis con penicilina benzatinica 2.400.000 UI IM. Dentro de las 24 hs posteriores a la medicación la paciente comienza con malestar general, dolores musculares, náuseas y exacerbación de las lesiones de piel. No acude a la consulta en forma inmediata, ni constata la temperatura, por lo cual la reacción adversa es catalogada como reacción alérgica a penicilina vs reacción de Jarisch- Herxheimer por destrucción de treponemas.

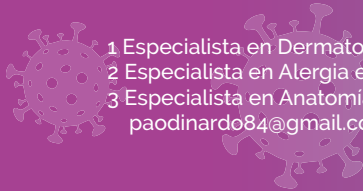
Se decide rotación de antibióticos para sífilis y se inicia doxiciclina, logrando cumplir el tratamiento durante 28 días con buena tolerancia. Paralelamente se inicia tratamiento tópico para enfermedad de Darier y se espera la finalización de la toma de la tetraciclina para iniciar los retinoides orales por el riesgo de pseudotumor cerebral que puede presentarse por interacción entre ambos fármacos.

Discusión

La enfermedad de Darier-White o disqueratosis folicular es una rara genodermatosis, descrita por 1889. Se transmite en forma autosómica dominante y se caracteriza histológicamente por la asociación de acantólisis y alteración de la queratinización.(1)

Es una enfermedad rara, tiene una prevalencia de 1/100.000. Se calcula una incidencia de 4 nuevos casos por millón de habitantes cada 10 años.

Afecta a ambos sexos por igual, pudiendo expresarse en forma variable en



distintos miembros de una familia.(2)

El gen identificado como responsable es el ATP2A2, localizado en el cromosoma 12q23-q24.1. Codifica la isoforma 2 de la enzima Ca⁺⁺ adenosintrifosfatasa (ATPasa) del retículo sarcoplasmático/endoplasmático (SERCA2), una bomba transportadora de Ca⁺⁺ desde el citosol hasta la luz del retículo endoplasmático.

El resultado del mal funcionamiento del Ca⁺⁺ intracelular resulta en una pérdida de adhesión de las células suprabasales (acantolisis) y apoptosis (disqueratosis). (3)

Las manifestaciones clínicas suelen comenzar en la adolescencia, aunque en algunos casos comienzan más tardíamente, se presenta con placas o pápulas no foliculares, localizadas principalmente en áreas seboreicas, acompañadas de queratosis punctata palmoplantar, distrofia ungueal característica y compromiso mucoso

El compromiso de mucosa oral está presente en el 15% de los pacientes, con pápulas blanquecinas o en patrón de empedrado. La afectación de mucosa esofágica y anogenital es excepcional. (4)

Las enfermedades asociadas son raras, predominan los trastornos neurológicos y manifestaciones psiquiátricas como trastornos del humor, depresión esquizofrenia y psicosis maniaco depresivas. (5)

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la confirmación por anatomía patológica y en caso de considerarse necesario se recurre al estudio genético. (6)

La enfermedad de Darier generalmente tiene un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo.

El tratamiento sintomático se basa en uso de emolientes con urea, ácido láctico, tretinoína tópica. Evitar los factores exacerbantes: exposición solar y fuentes de calor y además del tratamiento sistémico con retinoides orales como acitretina

o isotretinoína.(7-8)

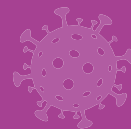
En nuestra paciente los síntomas comenzaron a edad tardía, lo cual es infrecuente pero puede suceder en algunos casos. Las lesiones en piel son características, al igual que la afectación ungueal, si bien no aparecía compromiso mucoso al momento de la consulta. El antecedente heredo familiar fue referido por la paciente en su madre y posteriormente encontrado también en una de sus hijas. También se evidenció un retraso madurativo, frecuentemente asociado a esta enfermedad.

La sospecha diagnóstica fue confirmada por la anatomía patológica, sin embargo debido a los hallazgos presentes en los análisis de laboratorio y sumado a la superposición de otra enfermedad infectocontagiosa como la sífilis, se discutieron otros diagnósticos diferenciales como disqueratoma verrucoso, sarna costrosa, dermatitis atópica severa, pénfigo, dermatitis seboreica, acroqueratosis verruciforme y dermatosis acantolítica transitoria.

Hay que recordar que se debe enfocar de modo multidisciplinario y deben pesquisar antecedentes familiares, impacto que genera la enfermedad, antecedentes de manifestaciones neurológicas (epilepsia, retraso mental, encefalopatía y atrofia cerebral) y neuropsiquiátricas, (depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia y psicosis maniaco depresiva). El consejo genético es importante en estas familias y debe ser provisto en forma adecuada.

Respecto a la sífilis, queremos hacer hincapié en la importancia de la sospecha y el diagnóstico de esta enfermedad infectocontagiosa, sobre todo cuando se trata de formas latentes tardías o indeterminadas como es el caso de nuestra paciente que no refería

contacto sexual de ningún tipo en los últimos años. El diagnóstico en este caso fue casi un hallazgo, ya que se solicitó la serología por tratarse de un diagnóstico diferencial por las lesiones palmo plantares,



resultando positivo tanto las pruebas no treponémicas (VDRL: Reactivo 1/1) como treponémicas: FTA/ ABS (IFI - ELISA) SÍFILIS y TP-HA: Reactivo.

En estos casos el tratamiento de elección es Penicilina Benzatinica 2.400.000UI IM semanal por tres dosis. Nuestra paciente presentó posterior a la primera dosis una reacción adversa que se catalogó como probable reacción de Jarisch-Herxheimer vs reacción alérgica, lo que motivó la discontinuación del tratamiento y el comienzo del tratamiento alternativo con doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 28 días.

La reacción de Jarisch-Herxheimer puede ocurrir en las 24 hs posteriores al tratamiento antibiótico, con la aparición de escalofríos, fiebre, mialgias, hipotensión y una intensificación de las lesiones cutáneas. Ha sido relacionada con la liberación de pirógenos termoestables por la destrucción masiva de treponemas. Es autolimitada y puede tratarse con antihipertéticos. (9)

En el caso de las reacciones de hipersensibilidad a penicilina, existen dos grandes grupos: IgE mediadas y las linfocito mediadas. La incidencia es aproximadamente de un 5% de la población general. La reacción más frecuente es la urticaria, aunque pueden aparecer síntomas sistémicos como broncoespasmo, hipotensión y shock anafiláctico. Las reacciones demoradas o tardías son mediadas por IgM o IgG con activación del Complemento y clínicamente se presentan como una reacción inflamatoria (Tipo 2 a 4 de reacciones de hipersensibilidad). Las reacciones severas incluyen anemia hemolítica, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Steven-Johnson, vasculitis, nefritis intersticiales, enfermedad del suero y otras. (10)

Es importante el diagnóstico diferencial entre la reacción de Jarisch-Herxheimer y las reacciones de hipersensibili-

dad, ya que difieren en el manejo posterior del paciente. Si se ha tratado de una reacción de Herxheimer el paciente podrá seguir utilizando a futuro penicilinas cuando así lo requiera, por el contrario en el caso de reacciones de hipersensibilidad deberá plantearse la evitación de antibióticos betalactámicos y en caso de ser necesario y posible, la desensibilización.

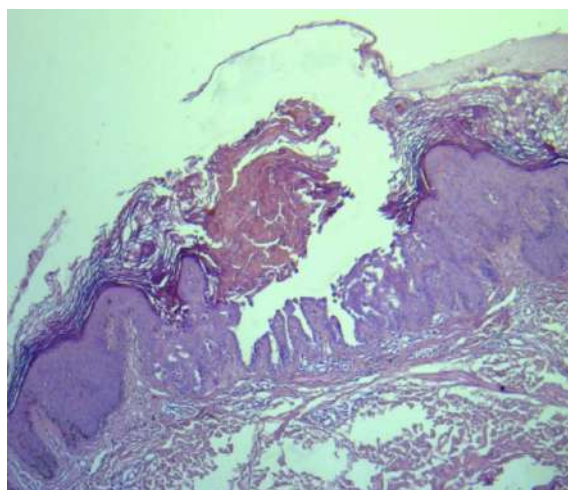


Figura 1: Epidermis con acantólisis suprabasal, e invaginación rellena de tapón paraqueratósico (50X H/E).

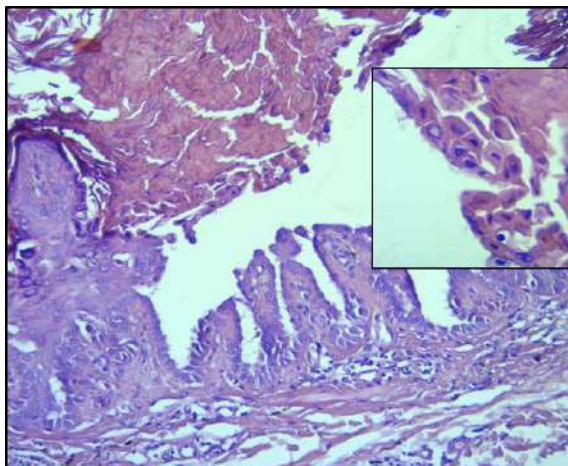


Figura 2: Acanthólisis suprabasal, tapón paraqueratósico y células acantolíticas disqueratósicas (ver recuadro), conformando un patrón de "disqueratosis acantolítica" (100X H/E).

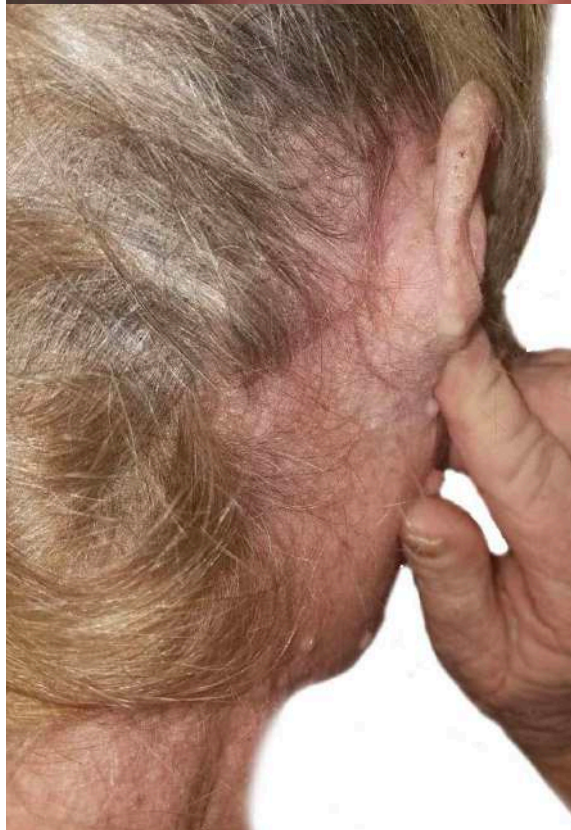
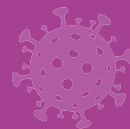


1 Especialista en Dermatología. Sanatorio de la Cañada
2 Especialista en Alergia e Inmunología. Sanatorio de la Cañada
3 Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Nacional de Clínicas.
paodinarado84@gmail.com, monicamarocco@hotmail.com



CASO CLÍNICO





Conclusión

La importancia de este caso radica en que la enfermedad es de muy baja frecuencia, por lo cual su diagnóstico suele ser un desafío para el dermatólogo, y cuando se llega al mismo, se puede ofrecer al paciente un tratamiento específico y consejo genético adecuado. Así mismo con esta paciente el desafío fue aún mayor por presentar en forma concomitante una sífilis latente tardía y cuyo tratamiento desencadenó una reacción adversa a penicilina que motivó la revisión de reacciones inmunológicas y no inmunológicas desencadenadas por la misma.

Bibliografía

1. Pérez A, Agueros MJ, Avellaneda A, López J, Izquierdo y Peña M. Enfermedad de Darier. *Med Gen Fam* 2016; 5 (3): 113-115
2. Cooper SM y Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (2): 97-105
3. Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L y Hovnanian A. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglustat. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (7): 1961-1970. doi: 10.1038/jid.2014.8.Epub 2014 Jan 3.
4. Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A y Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004; 150 (5): 821-828.
5. Nakamura T, Kazuno AA y Nakajima K. Loss of function mutations in ATP2A2 and psychoses: A case report and literature survey. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 70: 342
6. Hakuno M, Akiyama H, Wheelock M, Nishikawa T. Up regulation in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 277-281.
7. Rotunda A, Cottiar J, Haley J, Craft N. Unilateral Darier's disease associated with migraine headache responsive to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):175-6
8. Sehgal N, Srivastava G, Sardana K. Isotretinoin-unapproved indications/uses and dosage: a physician's reference. *Int J Dermatol* 2006;45(6):772-7
9. Yang, Chia-Jui et al. (2010). «Jarisch-Herxheimer Reaction after Penicillin Therapy among Patients with Syphilis in the Era of the HIV Infection Epidemic: Incidence and Risk Factors». *Clinical Infectious Diseases* 51 (8): 976-979. PMID 20825309
10. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019;321(2):188-199. doi:10.1001/jama.2018.19283