



IMAGENS EM DERMATOLOGIA

Doença de Darier: uso da dermatoscopia no monitoramento do tratamento com acitretina^{☆,☆}



Catalina Silva-Hirschberg ^{a,*}, Raúl Cabrera ^a, María Paz Rollán ^a e Alex Castro ^b

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Recebido em 25 de março de 2021; aceito em 24 de maio de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Acitretina;
Dermoscopia;
Doença de Darier;
Retinoides;
Terapêutica

Resumo A doença de Darier é uma doença hereditária autossômica dominante incomum, causada por mutação no gene *ATP2A2*. Os achados clínicos são pápulas hiperkeratóticas no tronco, couro cabeludo, face e pescoço, maceração de áreas intertriginosas, fossetas palmares, pápulas esbranquiçadas na mucosa oral e anormalidades ungueais. Os principais achados histopatológicos são acantólise e ceratinócitos disqueratóticos. As características dermatoscópicas são aberturas em forma de comedão, com estrutura central poligonal amarelada/acastanhada, circundada por halo esbranquiçado. O tratamento de primeira linha inclui a acitretina. Cinco relatos foram publicados descrevendo os achados dermatoscópicos da doença de Darier. O presente relato descreve pela primeira vez um paciente em tratamento com acitretina e seguimento dermatoscópico.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, de 33 anos, apresentava desde a infância histórico de pápulas escamosas persistentes em ambas as pernas e na face. O exame físico revelou múltiplas pequenas pápulas ceratóticas, crostosas, marrom a marrom-escuras, localizadas no sulco nasolabial esquerdo (fig. 1) e na superfície extensora de ambas as pernas. As unhas e a mucosa oral não estavam afetadas. Sob dermatoscopia (Dermlite DL4, 10×; 3Gen, San Juan Capistrano, CA, EUA) foram encontradas grandes áreas de formato oval e coloração amarelo-acastanhado, semelhantes a comedões, circundadas por halo branco em fundo rosado. A biópsia de pele foi compatível com doença de Darier (fig. 2). A paciente foi tratada com acitretina 25 mg/dia e após seis meses de tratamento obteve-se notável melhora clínica e dermatoscópica das lesões cutâneas da face (fig. 3) e boa resposta nas pernas (fig. 4).

tiplas pequenas pápulas ceratóticas, crostosas, marrom a marrom-escuras, localizadas no sulco nasolabial esquerdo (fig. 1) e na superfície extensora de ambas as pernas. As unhas e a mucosa oral não estavam afetadas. Sob dermatoscopia (Dermlite DL4, 10×; 3Gen, San Juan Capistrano, CA, EUA) foram encontradas grandes áreas de formato oval e coloração amarelo-acastanhado, semelhantes a comedões, circundadas por halo branco em fundo rosado. A biópsia de pele foi compatível com doença de Darier (fig. 2). A paciente foi tratada com acitretina 25 mg/dia e após seis meses de tratamento obteve-se notável melhora clínica e dermatoscópica das lesões cutâneas da face (fig. 3) e boa resposta nas pernas (fig. 4).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.05.021>

☆ Como citar este artigo: Silva-Hirschberg C, Cabrera R, Rollán MP, Castro A. Darier disease: the use of dermoscopy in monitoring acitretin treatment. *An Bras Dermatol.* 2022;97:644–47.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

* Autor para correspondência.

E-mail: casilvah@udd.cl (C. Silva-Hirschberg).

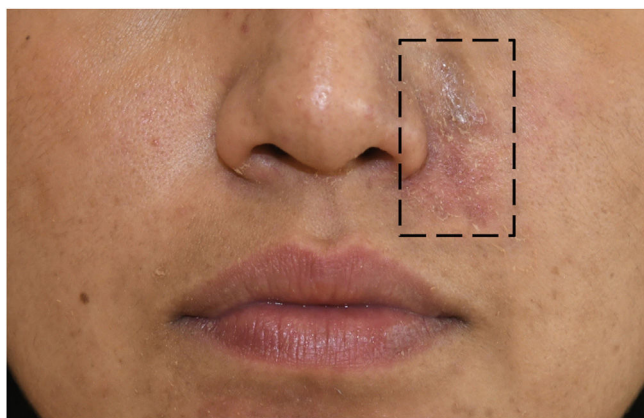


Figura 1 Achados clínicos da DD antes do tratamento com acitretina.

Discussão

A doença de Darier (DD) ou doença de Darier-White é um distúrbio da ceratinização hereditário autossômico dominante.¹ Tem penetrância completa, embora apresente expressão variável, com impacto negativo na qualidade de vida. Foi descrita pela primeira vez por Jean Darier e James Clarke White em 1889.^{1,2} É causada por mutação no gene *ATP2A2* - em todos os casos - que codifica o retículo sarco/endoplasmático Ca^{2+} -ATPase tipo 2 (SERCA2).² A prevalência varia de 1/30.000 a 1/50.000 e afeta ambos os sexos em igual proporção, sem diferenças étnicas.¹

Os achados clínicos clássicos são pápulas hiperkeratóticas em áreas seboreicas afetando tronco, couro cabeludo, face e regiões laterais do pescoço. Geralmente, são lesões simétricas, mas a DD em mosaico pode ocorrer se as lesões seguirem as linhas de Blaschko unilateralmente ou se estiverem distribuídas em áreas focais de gravidade aumentada sobrepostas a um fundo de DD generalizada.³ Esta última forma corresponde ao presente caso, no qual foram encontradas lesões faciais unilaterais. Outras características incluem maceração de áreas intertriginosas, fossetas palmares e pápulas esbranquiçadas na mucosa oral (palato duro). Anormalidades ungueais podem ser encontradas mostrando

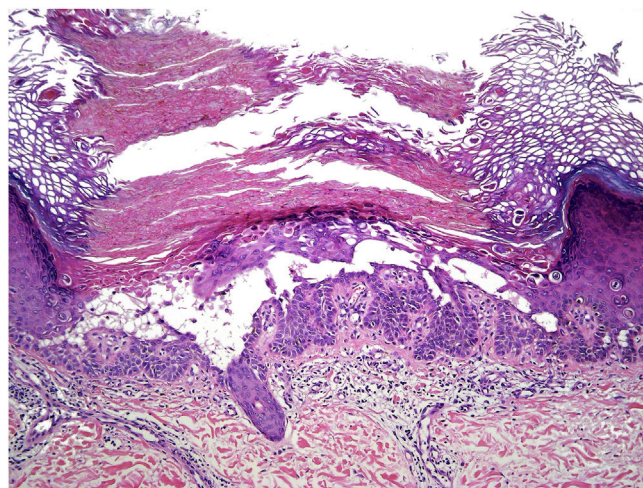


Figura 2 A microscopia óptica mostra hiperqueratose, fenda suprabasal e células disceratóticas. Há discreto infiltrado linfocitário na derme papilar (Hematoxilina & eosina, 100×).

entelhes em forma de V na borda distal da unha, estrias longitudinais alternadas brancas e vermelhas, hiperqueratose subungueal, hemorragias em estilhaços e fragilidade ungueal.^{2,4}

Os principais achados histopatológicos são acantólise por perda de adesão celular e ceratinócitos disceratóticos (células prematuras). Essas células disceratóticas são descritas como “*corp ronds*” (corpos redondos) na camada espinhosa/granulosa e “grãos” no estrato córneo.¹

As características dermatoscópicas também foram descritas na DD. Elas incluem aberturas em forma de comedão com uma estrutura central poligonal ou em forma de estrela, amarelada/acastanhada, cercada por um halo esbranquiçado.^{4,5} Um fundo rosa homogêneo sem estrutura está associado a escamas brancas e vasos puntiformes ou lineares.⁵ O tratamento de primeira linha na DD inclui retinóides tópicos ou sistêmicos, tornando a acitretina uma alternativa valiosa desde 1988.⁶ Apenas cinco relatos foram publicados descrevendo os achados dermatoscópicos na DD.^{4,5,7,8} Neste caso, foi possível comparar os resultados

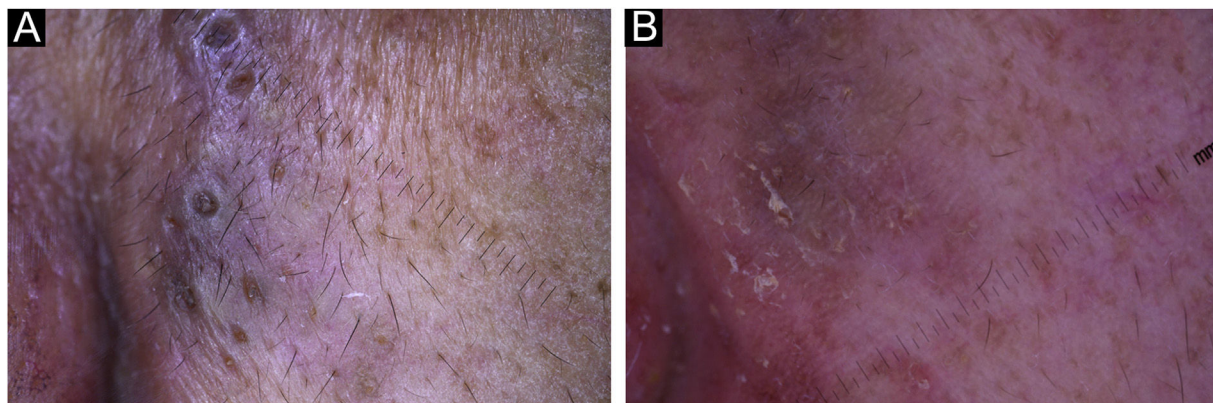


Figura 3 Exame dermatoscópico (10×). (A) Antes do tratamento com acitretina. Grandes aberturas em forma de comedão (300 a 500 microns) com uma estrutura hiperkeratótica central, rodeada por um halo de escamas esbranquiçadas. (B) Após o tratamento com acitretina. Algumas escamas brancas brilhantes sobre fundo homogêneo rosado.

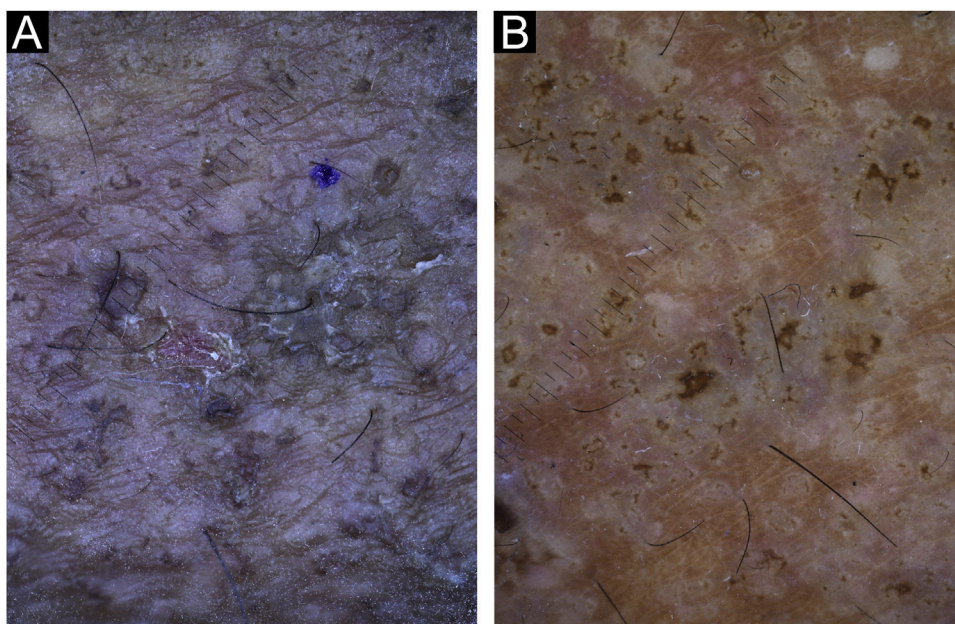


Figura 4 Exame dermatoscópico (10×). (A) Antes do tratamento com acitretina, múltiplas aberturas confluentes semelhantes a comedões com uma estrutura hiperqueratótica central cercada por um halo de descamação esbranquiçada são vistas nas pernas. (B) Após o tratamento com acitretina, escamas brancas brilhantes (de diferentes tamanhos) e crostas são identificadas na pele.

do tratamento com acitretina - antes e depois - utilizando dermatoscopia.

A acitretina é o metabólito ativo do etretinato. Foi introduzida em 1988 e substituiu o etretinato, principalmente em virtude de um melhor perfil farmacocinético e menos efeitos adversos.⁹ A acitretina une-se fortemente à proteína de ligação do ácido retinoico celular, que transporta o ácido retinoico do citosol para o núcleo. Ela modifica a transcrição de mais de 500 genes, reduz a proliferação e aumenta a diferenciação dos ceratinócitos, inibe a indução de células *T-helper-17* (Th-17) suprimindo a interleucina-6 (IL-6) e promove a diferenciação de células T reguladoras. A acitretina reduz a produção do fator de crescimento endotelial vascular pelos ceratinócitos e inibe a migração de neutrófilos.¹⁰ Em resumo, modula a proliferação e diferenciação dos ceratinócitos e tem atividades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.⁹ Portanto, a acitretina demonstrou ter uma eficácia terapêutica consistente em distúrbios da queratinização (p. ex., eritrodermia ictiosiforme bolhosa, ictiose lamelar, pitíriase rubra pilar).⁹ Tornou-se a primeira escolha para o tratamento da DD.⁶

No presente caso, o efeito da acitretina foi notável, mas o mais importante foi a demonstração da eficácia da medicação pelo seguimento dermatoscópico. Antes do tratamento, a paciente apresentava grandes aberturas tipo comedão (medindo de 300 a 500 microns, conforme mostrado na escala do dermatoscópico), com uma estrutura central hiperqueratótica amarelada/acastanhada, circundada por um halo esbranquiçado (fig. 3A). Após seis meses de tratamento, essas lesões regrediram quase completamente, deixando poucas estruturas brancas e brilhantes, observadas apenas na dermatoscopia, como resultado do processo inflamatório e fibrótico que se seguiu ao tratamento com acitretina (fig. 3B, fig. 4B).

Confirma-se a importância da dermatoscopia como ferramenta diagnóstica útil para o diagnóstico clínico em dermatologia. No presente caso, a dermatoscopia também foi essencial para o monitoramento do tratamento da paciente com DD.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuições dos autores

Catalina Silva-Hirschberg: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Raúl Cabrera: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

María Paz Rollán: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Alex Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Engin B, Kutlubay Z, Erkan E, Tüzün Y. Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33:448-51.
2. Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol*. 2016;43:275-9.
3. Sanderson EA, Killoran CE, Pedvis-Leftick A, Wilkel CS. Localized Darier's disease in a Blaschkoid distribution: two cases of phenotypic mosaicism and a review of mosaic Darier's disease. *J Dermatol*. 2007;34:761-4.
4. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. Dermoscopy of Localized Darier's Disease in Fitzpatrick Type IV Skin. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:298-300.
5. Errichetti E, Stinco G, Lacarrubba F, Micali G. Dermoscopy of Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:1392-4.
6. Lauharanta J, Kanerva L, Turjanmaa K, Geiger JM. Clinical and ultrastructural effects of acitretin in Darier's disease. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:492-8.
7. Lacarrubba F, Verzi AE, Errichetti E, Stinco G, Micali G. Darier disease: Dermoscopy, confocal microscopy, and histologic correlations. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:e97-9.
8. Oliveira A, Sousa VC, Pimenta R, Leal-Filipe P. Reflectance confocal microscopy in Darier disease: A case series with dermoscopic and histologic correlation. *Skin Res Technol*. 2019;25:404-6.
9. Ortiz NEG, Nijhawan RI, Weinberg JM. Acitretin. *Dermatol Ther*. 2013;26:390-9.
10. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, Sibbald RG, Toole J, Vender R, et al. Acitretin Use in Dermatology. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:2S-12S.