

CAPÍTULO 3

ASSOCIAÇÃO RARA ENTRE DOENÇA DE DARIER E ESCLEROSE SISTÊMICA: UM RELATO DE CASO

GIULIA MELLO AYRES GIAFFONE ¹
GEORGIA MARQUES JARDIM ²
ALINE RODRIGUES LORETO ¹
BEATRIZ JERONYMO PARDI ¹
EDUARDO LACAZ MARTINS¹
BEATRICE MARTINEZ ZUGAIB ABDALLA ¹
RENAN TIRONI GIGLIO DE OLIVEIRA ¹
DENISE MARIA CHRISTOFOLINI ¹

¹Faculdade de Medicina do ABC

²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras-chave:

Doença de Darier; Relato; Associação; Raro.



10.59290/978-65-6029-008-2.3

INTRODUÇÃO

A doença de Darier (DD) é uma doença autossômica dominante rara, relatada pela primeira vez por Darier e White em 1889 (COOPER & BURGE, 2003; TAKAGI *et al.*, 2016). Caracteriza-se pela perda de adesão intercelular e queratinização desordenada, criando placas e pápulas verrucosas em áreas seborreicas (TAKAGI *et al.*, 2016).

Em 1999, foi relatada uma base genética para o desenvolvimento da doença. O gene ATP2A2 (MIM: 108740), que codifica a SERCA2, uma bomba de cálcio distribuída por todo o retículo endoplasmático (ER), foi encontrado para participar da patogênese. Variações no gene levam ao esgotamento de cálcio do ER e estresse oxidativo, particularmente na pele (TAKAGI *et al.*, 2016).

Além das características clínicas típicas representadas por pápulas hiperqueratósicas em áreas seborreicas e envolvimento das unhas, algumas complicações, como maceração e infecções virais ou bacterianas secundárias, são frequentes. A Erupção Variceliforme de Kaposi (KVE) é uma infecção cutânea disseminada causada pelo vírus *Herpes simplex*, que ocorre em pacientes com doença cutânea subjacente. O mecanismo para a ocorrência de KVE na doença de Darier permanece obscuro (VOGT *et al.*, 2015).

Um número de estudos clínicos descreveu a co-ocorrência de vários sintomas neurológicos e psiquiátricos com DD. A associação com distúrbios reumáticos foi relatada e permanece em discussão, mas pode sugerir um componente imune na evolução da doença.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista

com paciente, registro fotográfico dos laudos diagnósticos.

Por fim, o atendimento foi realizado no ambulatório da Faculdade de Medicina no ABC.

A busca por referencial teórico ocorreu na plataforma digital PubMed, bem como em revistas científicas recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados os descritores: Esclerose sistêmica, Darier, doença reumática, a fim de embasar a introdução e discussão do caso.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 44 anos, fototipo IV, apresentou pápulas eritematosas descamativas pruriginosas predominantemente em áreas expostas ao sol, como o rosto e o tronco, associadas a distrofias ungueais, começando na adolescência e piorando na idade adulta (**Figura 3.1**).

Figura 3.1 Imagem clínica da região dorsal: máculas hipocrômicas perifoliculares residuais, pápulas foliculares queratósicas. No pescoço: placas erodidas e xerose



Foi realizada análise histopatológica para obter o diagnóstico da doença de Darier. Foi encontrada acantólise suprabasal associada a intensa hiperqueratose, paraceratose central e presença de "corpos redondos e grãos" com in-

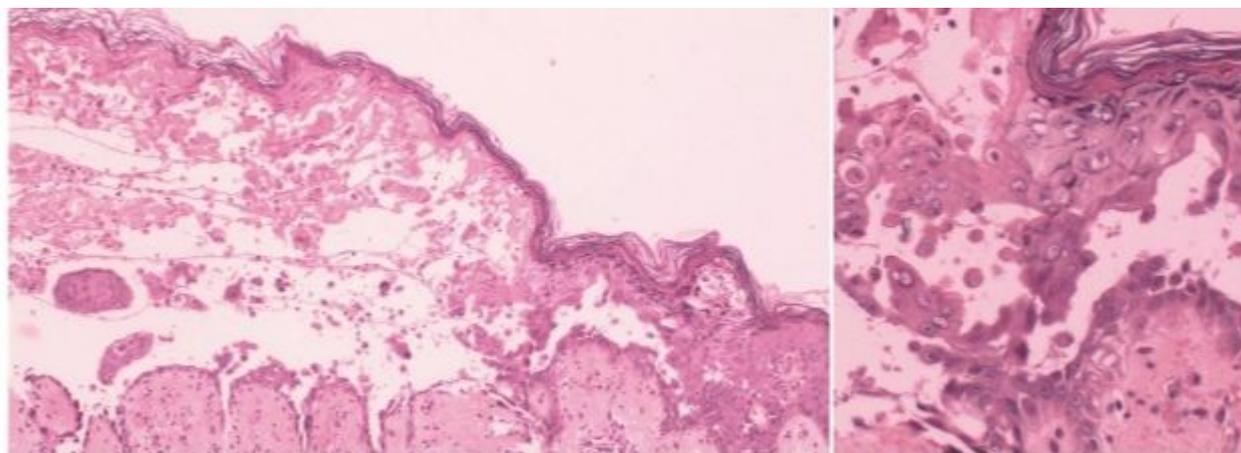
filtrado linfocítico perivascular na derme. Foi introduzido tratamento tópico com corticoide, sem resposta efetiva.

O retinoide sistêmico (acitretina) foi posteriormente introduzido em 25 mg/dia. No início, houve uma melhora satisfatória da condição, porém mais tarde foi necessário dobrar a dose para alcançar o controle da doença.

Após 30 anos de manejo satisfatório, a paciente apresentou piora da descamação e coceira

das lesões, associado a febre e aparecimento de pústulas sobrepostas e ulcerações. Uma nova biópsia foi realizada com análise citológica, que mostrou a presença do vírus herpes, caracterizando KVE (**Figura 3.2**). A paciente iniciou 800 mg de aciclovir oral a cada 4 horas por 10 dias, sem resolução, necessitando de hospitalização para introdução de aciclovir intravenoso por 15 dias, e foscarnet por 4 dias, até a resolução completa do quadro dermatológico.

Figura 3.2 Imagem histopatológica à esquerda (coloração HE, 40x) mostrando acantólise na epiderme com extensa degeneração reticular. Imagem histopatológica à direita (HE coloração 100x) com células multinucleadas e células acantolíticas



Após a resolução completa da KVE, a paciente apresentou descompensação da doença de Darier, com disseminação das lesões e difícil controle, mesmo com altas doses de acitretina e corticoide tópico de alta potência.

A análise do exoma revelou a variante de substituição heterozigótica ATP2A2 c.1287+1G>T (NM_170665.3) classificada como patogênica por afetar um sítio de splicing do gene e consequentemente causar perda de função proteica. Nenhuma outra variante patogênica foi observada.

Associado a esse novo cenário, a paciente apresentou queixa de mudança intermitente de

cor e temperatura nas mãos. Ao ser avaliado, foi observada cianose nas pontas dos dedos, sugerindo fenômeno de Raynaud (**Figura 3.3**). A investigação laboratorial mostrou um padrão nuclear pontilhado centromérico com titulação 1/1280 no teste de anticorpo antinuclear, placa metafásica cromossômica reagente e anticorpo anticentrômero reagente. O estudo contrastado de esôfago-estômago-duodeno não apresentou alterações. No entanto, a investigação do envolvimento pulmonar revelou distúrbio ventilatório restritivo leve. Portanto, o novo diagnóstico atribuído foi de esclerose sistêmica.

Figura 3.3 Imagem clínica das mãos da paciente representando o eritema (uma das fases da Fenômeno de Raynaud), além de pterígio distal nas unhas



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Darier (DD), também conhecida como doença de Darier-White ou ceratose folicular, é uma genodermatose autossômica rara, caracterizada por uma diferenciação alterada e acantólise de queratinócitos, com uma prevalência variando de 1 em 30.000 a 1 em 50.000 e início na puberdade. A penetrância é completa, com uma variabilidade extrema em termos de expressão entre os componentes da família. O gene responsável é o ATP2A2, que codifica a SERCA2 (isoforma da Ca^{++} ATPase do retículo sarcoplasmático). Está localizado em 12q24.11 e diferentes variantes genéticas foram associadas à doença de Darier em todo o mundo. Em um relatório recente, 66 variantes foram identificadas em 74 de 95 pacientes com DD, dos quais 68% eram de novo. Acredita-se que a presença de uma variante deletória em um alelo do ATP2A2 resulte em um nível reduzido de SERCA2 funcional, redução na expressão de mRNA e proteína, levando a uma regulação prejudicada da concentração intracelular de cálcio e ao subsequente desenvolvimento da doença.

Clinicamente, a bomba de Ca^{++} alterada leva à formação de pápulas ceratósicas gordu-

rosas, da cor da pele ou marrom-amarelado, isoladas ou confluentes em placas, localizadas em áreas seboreicas do tronco superior, dobras, pescoço e couro cabeludo. Anormalidades nas unhas também podem estar associadas, consistindo em faixas longitudinais vermelhas, rachaduras e um entalhe em forma de V na margem livre da unha. Temperaturas elevadas, umidade elevada, suor excessivo, gravidez e parto, cirurgia, exposição aos raios UV e irritação mecânica são fatores exacerbantes para a DD. Uma minoria de mulheres experimenta uma exacerbação pré-menstrual.

Os pacientes comumente desenvolvem infecções bacterianas e virais na pele durante as exacerbações das doenças. A doença de Darier é relatada como sendo uma das dermatoses suscetíveis a uma erupção viral generalizada pelo vírus herpes simplex (HSV). Esse fenômeno, conhecido como Erupção Variceliforme de Kaposi (KVE), pode levar à hospitalização ou morte no contexto do eczema. Vogt *et al.*, (2015) destacaram que KVE não só pode apresentar o desenvolvimento de lesões vesiculares dolorosas, mas também pode aparecer como erosões dolorosas ou indolores que também podem se impetiginizar. É concebível que essa apresentação de KVE e a doença de Darier sejam subnotificadas por falta de reconhecimento. Nesta análise retrospectiva de 20 anos com 79 pacientes, propõe-se que o HSV deva ser considerado no diagnóstico diferencial de todas as erosões em áreas de doença de Darier ativa, sendo a morfologia clínica mais frequentemente associada à positividade do HSV. Neste relato de caso atual, também são descritas erosões em áreas de DD ativa associadas a manifestações vesiculobolhosas que requerem hospitalização para terapia antiviral.

Além disso, DD está associada a anormalidades neuropsiquiátricas que incluem epilepsia,

transtorno afetivo bipolar, retardo mental e esquizofrenia. Além de doenças neurológicas e psiquiátricas, foram relatados cânceres de pele, carcinoma de esôfago, doença renal policística, agenesia renal e testicular, cistos ósseos e rim em ferradura associados à DD. Atualmente, alguns relatos descrevem a coocorrência desse distúrbio de pele com diferentes doenças reumáticas, sugerindo uma possível ligação patogênica entre DD e autoimunidade. Pignataro *et al.*, (2017) mencionaram essa nova hipotética ligação, com um caso de artrite reumatoide soropositiva tratada com inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), desenvolvida em um paciente com DD.

Em 1979, Petera *et al.*, descreveram o primeiro caso de coocorrência com poliartrite crônica e DD. Posteriormente, dados científicos apresentaram um caso combinado com síndrome de Sjögren, três casos de coocorrência com espondiloartrite e um caso com lúpus eritematoso sistêmico.

Como mencionado por Topal *et al.*, (2014), o início de novas manifestações no caso apre-

sentado foi inicialmente avaliado como efeito colateral do tratamento com retinóides sistêmicos, mas após investigação adicional devido à persistência e piora desses sintomas, o paciente foi diagnosticado com Esclerose Sistêmica (SS), inicialmente tratada com terapia imunossupressora e ainda aguardando melhora clínica. SS é um distúrbio complexo caracterizado pelo envolvimento de pequenas artérias, microvasos e tecido conjuntivo. A coexistência entre DD e SS consiste em uma associação rara, uma vez que não há artigos publicados na literatura médica.

CONCLUSÃO

Apesar de estar associada a outras doenças, a correlação entre DD e SS nunca havia sido descrita antes e não está claro se KVE poderia ter funcionado como um gatilho para agravar o tratamento terapêutico de DD ou iniciar as manifestações autoimunes no caso apresentado, uma vez que há ausência de artigos publicados na literatura médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COOPER, S.M. & BURGE, S.M. Darier's disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 4, n. 2, p. 97-105, 2003.

VOGT, K.A. *et al.* Kaposi varicelliform eruption in patients with Darier disease: A 20-year retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatolermatology*, v. 72, n. 3, p. 481-4, 2015.

PIGNATARO, F. *et al.* Darier's disease and rheumatoid arthritis: A new association and a review of the literature.

International Journal of Rheumatic Diseases, v. 20, n. 12, p. 2146-2147, 2017.

PETERA, P. *et al.* Chronic polyarthritis and erythema anulare centrifugum Darier. *Zeitschrift für Rheumatologie*, v. 38, p. 59-66, 1979.

TOPAL, I.O. *et al.* Concomitant Darier's disease and Sjögren's syndrome. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 80, n. 6, p. 579, 2014.

TAKAGI, A. *et al.* Darier disease. *The Journal of Dermatology*, v. 43, n. 3, p. 275-9, 2016.