

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Érika Guimarães Figueiredo

Kézia Maciel Soares

Luisa Chácara Silva

Virgínia de Almeida Reis Campos

**DOENÇA DE DARIER – relato de caso e revisão
de literatura**

IPATINGA

2020

Érika Guimarães Figueiredo
Kézia Maciel Soares
Luisa Chácara Silva
Virgínia de Almeida Reis Campos

DOENÇA DE DARIER – relato de caso e revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof. orientador: Dr. Ismael Alves Rodrigues Junior

IPATINGA

2020

DOENÇA DE DARIER

Érika Guimarães **Figueiredo**¹; Kézia Maciel **Soares**¹; Luisa Chácara **Silva**¹; Virgínia de Almeida Reis **Campos**¹; Ismael Alves Rodrigues **Júnior**²

1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES– Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: a doença de Darier (DD), descrita pela primeira vez por Darier e White em 1889, é uma desordem autossômica dominante rara, caracterizada por pápulas e placas hiperqueratóticas com predileção por áreas seborreicas (tronco, flexuras, couro cabeludo e região ântero-superior da face). Outras apresentações clínicas incluem lesões palmo-plantares, alterações ungueais e associação com anormalidades neuropsiquiátricas. As manifestações clínicas aparecem tipicamente nas duas primeiras décadas de vida. Mutações no gene ATP2A2 são as causas dessa dermatose. Não há, ainda, tratamento definitivo ou curativo. Os retinoides sistêmicos são os medicamentos mais utilizados para o controle clínico.

Objetivo: relatar o caso de uma jovem portadora da doença de Darier, bem como realizar uma revisão de literatura. **Relato de caso:** paciente, sexo feminino, 21 anos que aos três anos de idade iniciou quadro de lesões em pápulas foliculares pruriginosas em membros inferiores, região axilar e submamária, com piora à exposição solar, calor excessivo e estresse emocional. Por 10 anos foi tratada como dermatite atópica. Aos 13 anos procurou novamente o serviço especializado por uma exarcebação do quadro, com lesões exsudativas de odor fétido, lesões em vulva, foi submetida então a uma biópsia. A correlação clínico-patológica da paciente, bem como conhecimento médico prévio, permitiram o diagnóstico de doença de Darier. **Conclusão:** a DD representa um desafio para a genética médica, por estudos escassos e grande relevância dermato-patológica. Seu reconhecimento é de crucial importância para evitar erros diagnósticos e tratamentos equivocados. Observações, conhecimentos clínicos e avaliação histopatológica são os pontos principais do diagnóstico. Por não ter tratamento definitivo, prioriza-se o controle sintomatológico e a prevenção de infecções oportunistas.

Palavras-chave: ATP2A2. SERCA2. Queratose folicular.

Introdução

A doença de Darier, também conhecida como doença de Darier-White ou queratose folicular, é uma dermatose autossômica dominante rara, causada por mutações no gene ATP2A2, que levam à acantólise de queratinócitos cutâneos, caracterizada por pápulas e placas hiperqueratóticas, com predileção por áreas seboreicas (ENGIN *et al.*, 2015; FOUNDATION FOR ICHTHYOSIS AND RELATED SKIN TYPES (FIRST) 2017; WANG *et al.*, 2019). É uma doença rara, com prevalência estimada em 1 pessoa para cada 50.000. Apesar de alguns relatos de apresentação da doença na vida adulta, as manifestações clínicas surgem, na maioria dos casos, nas duas primeiras décadas de vida. Não há diferença de incidência entre os sexos e etnias (ENGIN *et al.*, 2015).

As mutações no gene ATP2A2 causam haploinsuficiência na captação de cálcio, presente no citosol, para dentro do retículo endoplasmático. Uma elevada concentração de cálcio no retículo endoplasmático é necessária para a formação e diferenciação dos desmossomos. Sendo assim, as mutações no gene ATP2A2 resultam em perda de adesão celular, proliferação e queratinização desordenada na pele (RUIZ-PEREZ *et al.*, 1999; BALE; TORO, 2000; GODIÉ, 2003).

Os doentes desenvolvem pápulas queratóticas, que podem coalescer para formar placas em áreas seboreicas de tronco, couro cabeludo, região ântero-superior de face e flexuras. As lesões podem apresentar odor, especialmente em áreas flexurais, e predisõem o paciente a infecção de pele, que provoca episódios de exacerbação clínica. Pode haver pápulas, geralmente eritematosas, em regiões palmo-plantares, bem como anomalias ungueais, tais como linhas brancas longitudinais, fragilidade ungueal, quebras distais em forma de "V" e queratose subungueal. Estas alterações nas extremidades podem ser o primeiro sinal da doença. Pápulas hipocrômicas podem estar presentes em mucosas (MEDEIROS *et al.*, 2015).

O diagnóstico é baseado no encontro das manifestações clínicas típicas e confirmado por meio do exame histopatológico (ABD, 2017).

Não há, ainda, tratamento definitivo ou curativo. Os retinoides sistêmicos são os

medicamentos mais utilizados para o controle clínico. No entanto seus efeitos colaterais dificultam a adesão dos pacientes (TAKAGI; KAMIJO; IKEDA, 2016). Há relatos na literatura de uso de outros medicamentos em pequenas séries de pacientes com doença de Darier; todavia, até o momento, essas tentativas experimentais não se mostraram eficientes (BURGE, 1999). Por se tratar de uma doença em que necessita de um acompanhamento longitudinal para correto diagnóstico, esse artigo objetiva relatar o caso de uma jovem portadora da doença de Darier, reforçar a importância de uma boa relação médico-paciente, bem como compartilhar e repassar os estudos feitos durante a revisão de literatura do tema.

Método

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, sem grupo-controle, tipo relato de caso, em que foram utilizadas informações obtidas por meio de análise do prontuário médico e revisão bibliográfica em biblioteca virtual. A pesquisa referente a este artigo científico, intitulado “Doença de Darier: relato de caso e revisão de literatura”, foi baseada em artigos científicos em português, inglês e francês, das bases de dados Scielo e PubMed, bem como livros-texto de dermatologia. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: queratose folicular; ATP2A2 e SERCA2. O caso clínico em que se baseia este relato foi escrito a partir de informações obtidas por meio de entrevista com a paciente, bem como dados obtidos por meio de revisão do prontuário médico. Foi realizado um quadro que contém a lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis Periódicos presente em apêndice 1.

O presente projeto cumpriu os critérios estabelecidos pela resolução da Carta Circular nº166/2018-CONEP/SECNS/MS, sobre a tramitação de estudos do tipo relato de caso no Sistema CEP/CONEP. O processo de consentimento se deu em momento, local e condições gerais adequados. As informações foram transmitidas de forma clara e compreensível, levando-se em consideração as particularidades e a privacidade da paciente envolvida. Firmou-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

presente em apêndice 2, respeitando-se o tempo necessário para a tomada de decisão pela paciente. Uma via do TCLE foi entregue à paciente e outra arquivada pelo pesquisador principal. Os pesquisadores comprometem-se a preservar a privacidade da participante, garantindo que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para a execução deste projeto e que as informações divulgadas não permitam a identificação da paciente.

Relato de Caso

Trata-se de paciente do sexo feminino, de 21 anos de idade, parda, procedente da cidade de Teixeira de Freitas – BA. Aos 3 anos de idade, sua mãe buscou atendimento dermatológico, em virtude do aparecimento de lesões em pápulas foliculares e pruriginosas, inicialmente na região dos membros inferiores, evoluindo para as regiões axilar e submamárias, com piora à exposição solar, ao calor excessivo ou ao estresse emocional. Ao longo de dez anos, a paciente recebeu tratamento para dermatite atópica, fazendo uso apenas de medicações tópicas para hidratação cutânea e anti-histamínicos, alternando períodos de melhora e de exacerbação dos sintomas. Aos 13 anos de idade, procurou outro médico dermatologista, em um momento de piora considerável do quadro, quando apresentou lesões exsudativas com odor fétido, além de lesões em vulva.

Foi submetida à biópsia da pele e o estudo anatomopatológico evidenciou hiperortoceratose discreta; paraceratose discreta; acantose discreta; em derme: fibras colágenas e elásticas preservadas e vasos ectasiados; inflamação discreta, com exsudato de linfócitos em disposição perivascular superficial (figura 1).

FIGURA 1 – Laudo anatomopatológico de pele da paciente, realizado em 2012.

Fonte: PAT Anatomia Patológica (2012).

Laudo anátomo-patológico de pele

Informes Clínicos

Idade: 13 anos.

Descrição da lesão: Lesões foliculares, pruriginosas com início há cerca de 10 anos.

Hipótese diagnóstica: Millária profunda, hipertrofia folicular, doença de Darier (ceratose folicular).

Espécime e Métodos

Topografia: TRONCO.

Laudo anátomo-patológico de espécime obtido por biópsia.

Fragments para microscopia: 01. Blocos de parafina: 01.(inclusão total).

Coloração pela Hematoxilina/eosina.

Laudo Macroscópico

Espécime: Fragmento de pele.

Número de fragmentos: Um.

Forma: Irregular.

Cor: Pardacenta.

Dimensões: 3x2x2mm.

Superfície epitelial: Reconhecida.

Particularidades: Não foram observadas.

Laudo Microscópico

Epideme: Hiperortoceratose discreta; paraceratose discreta; acantose discreta.

Folículos pilosos: Não representados.

Glândulas écrinas: Conservadas.

Derme: Fibras colágenas conservadas. Fibras elásticas no HE, conservadas. Vasos ectasiados.

Hipoderme: Não representada.

Inflamação: Discreta, exsudato de linfócitos, disposição perivascular superficial.

Impressão diagnóstica

DERMATITE PERIVASCULAR LINFOCÍTICA.

A correlação clínico-patológica permitiu o diagnóstico de doença de Darier. Foram prescritos Cetaphil®, Cutisanol® em pó para uso contínuo, sobre as lesões, após o banho, com melhora dos sintomas clínicos.

Aos 20 anos, tornou-se primigesta, porém não houve surgimento de novas lesões ou alterações do quadro cutâneo durante a gestação ou em seu puerpério.

Aos 21 anos, os episódios de exacerbação são menos frequentes e mais brandos. Surgem máculas e pápulas avermelhadas em regiões inframamárias (figura 2 e figura 3), de MMII (figura 4 e figura 5) e glúteos (figura 6) que, posteriormente, tornam-se acastanhadas e ceratósicas. A paciente refere evitar banhos quentes e prolongados, além de esponjas de banho. Usa somente hidratantes corporais, na tentativa de minimizar a exacerbação dos sintomas.

Há um histórico familiar, em que o pai apresenta quadro clínico semelhante, porém ainda não realizou biópsia para confirmação diagnóstica. Não há histórico pessoal de comorbidades. A paciente não fuma e faz uso de bebidas alcoólicas eventualmente.

Ainda apresenta sobrepeso.

FIGURA 2 - Pápulas eritematosas foliculares ceratósicas em região inframamária



Fonte: Imagem fornecida pela paciente (2018).

FIGURA 3 – Pápulas eritematosas foliculares ceratósicas inframamárias



Fonte: Imagem fornecida pela paciente (2020)

FIGURA 4 – Pápulas eritematosas foliculares ceratóxicas em coxa direita



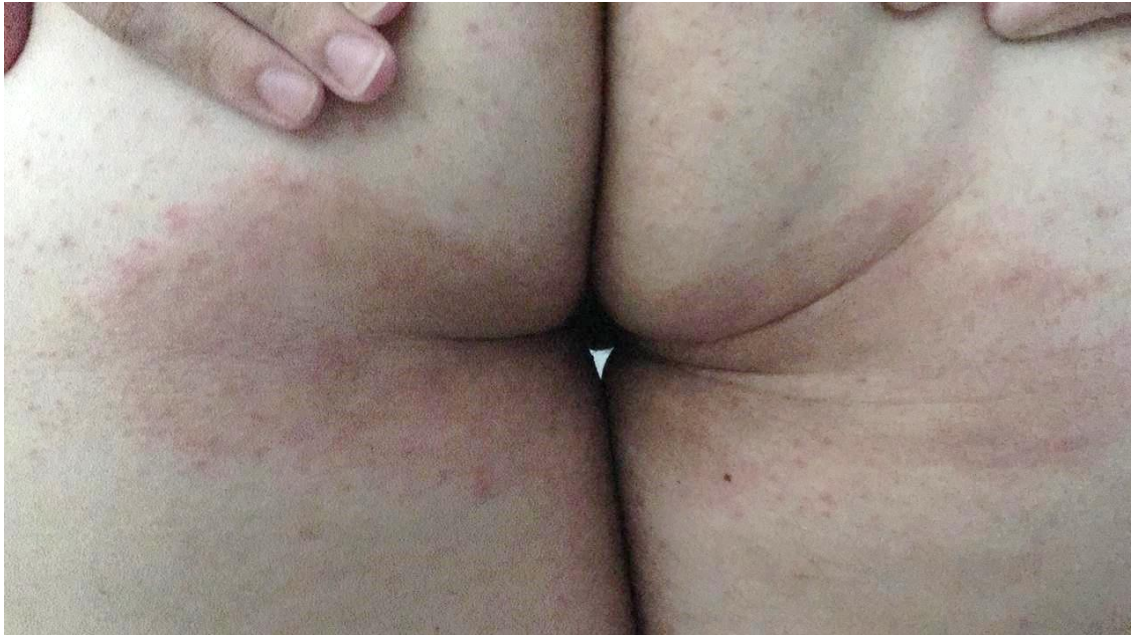
Fonte: Imagem fornecida pela paciente (2020).

FIGURA 5 – Pápulas eritematosas foliculares ceratóxicas em face medial de coxa esquerda



Fonte: Imagem fornecida pela paciente (2020).

FIGURA 6 – Pápulas eritematosas foliculares ceratósicas em glúteos



Fonte: Imagem fornecida pela paciente (2020).

Revisão de Literatura

Etiopatogênese

As primeiras tentativas para identificar o gene causador da doença de Darier (DD) foram feitas em 1992, apontando relação da doença com o cromossomo 1q21-q22, no qual genes de diferenciação epidérmica se localizam. Em 1993, mapearam o cromossomo 12 e identificaram, no braço longo, os genes da queratina (GODIE, 2003).

Entre 1994 e 1998, foram realizados diversos estudos que permitiram reduzir a região candidata da mutação no cromossomo 12q23-q24.1. SAKUNTABHAI *et al.*, (1999) identificaram 12 genes nesses loci e foram investigados suas relações com os queratinócitos. Descobriram que o gene ATP2A2 codifica a ATPase de Ca^{+2} tipo 2 (SERCA2), no retículo endoplasmático. A evidência da mutação do gene ATP2A2, em pacientes com DD, confirmou o envolvimento deste na patogênese da doença (GODIE, 2003; NAKAMURA *et al.*, 2016).

A SERCA2 apresenta-se como SERCA2a, isoforma mais curta, e SERCA2b,

isoforma mais longa. Essas ATPases fazem parte de uma família de bombas catiônicas que realizam hidrólise de ATP para gerar energia necessária ao transporte de cálcio através do retículo endoplasmático (GODIE, 2003; NAKAMURA *et al.*, 2016). Ruiz-Perez *et al.*, em 1999, realizaram um estudo utilizando anticorpos específicos para as principais isoformas da SERCA2, na tentativa de rastrear a expressão do gene ATP2A2. Observou-se positividade da isoforma mais longa para a epiderme e seus anexos, com pouca expressão na derme e positividade da isoforma mais curta para as células cardíacas. As mutações em ATP2A2 causam haploinsuficiência na captação do cálcio presente no citosol para dentro do retículo endoplasmático. Como as células precisam de elevadas concentrações de cálcio para a formação e diferenciação dos desmossomos que promovem a adesão célula-célula, a mutação na bomba prejudica a estabilidade da pele, resultando na perda da adesão celular, proliferação e queratinização desordenada (RUIZ-PEREZ *et al.*, 1999; BALE; TORO, 2000; GODIÉ, 2003).

Epidemiologia

A DD é uma doença rara, com prevalência estimada em 1/50.000. Apesar de alguns relatos de casos em que há apresentação da doença na vida adulta, as manifestações clínicas ocorrem, na grande maioria dos casos, nas duas primeiras décadas de vida. Não há diferença de incidência entre os sexos e etnias (ENGIN *et al.*, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico de lesões mucocutâneas é desafiador pela similaridade em suas apresentações. No caso da doença de Darier, pode ser realizado por exame clínico, associado ao histórico familiar da doença. Para confirmação, torna-se necessária coleta de uma pequena amostra da lesão para o encaminhamento à avaliação histopatológica (ABD, 2017).

As principais alterações histológicas da doença de Darier são acantólise e disqueratose. A acantólise caracteriza-se pela perda de aderências celulares e é responsável pelas fissuras intraepidérmicas suprabasais. A disqueratose caracteriza-se pela diferenciação anormal de queratinócitos, que apresentam núcleos hipercrômicos e

fragmentados, e citoplasmas eosinofílicos (ENGIN *et al.*, 2015).

A microscopia eletrônica revela perda de aderências desmossômicas, agregação perinuclear de filamentos de queratina e vacuolização citoplasmática. Essas observações sugerem que moléculas que medeiam a adesão entre os queratinócitos, tais como as caderinas e proteínas da placa desmossômica ou proteínas de filamentos intermediários, podem estar envolvidas na perda de adesão célula-célula na epiderme (BURGE, 1999).

A doença de Darier deve ser distinguida histologicamente de outras disqueratoses acantolíticas, como a doença de Hailey-Hailey e a doença de Grover (ENGIN *et al.*, 2015).

Ainda dentro dos diagnósticos diferenciais, o nevo disqueratótico epidérmico e a acroqueratose verruciforme de Hopf compartilham semelhanças clínicas e histológicas com a doença de Darier, pois as mesmas mutações do gene ATP2A2 estão presentes em ambas as entidades. Nos casos severos nos locais de flexão, o pêfigo vegetante e a doença de Hailey-Hailey devem ser consideradas. A dermatite seborreica grave também deve ser incluída no diagnóstico diferencial clínico. Quando a DD é localizada, deve-se considerar herpes zoster, líquen estriado, doença de Grover, líquen plano e distúrbio nevoide linear (ENGIN *et al.*, 2015).

Podem ser realizados testes genéticos para diagnosticá-la se o padrão de herança não estiver claro ou para o diagnóstico genético antes da implantação na reprodução assistida ou no pré-natal (FIRST, 2016).

Tratamento

Não há cura para a doença de Darier. Os objetivos do tratamento incluem melhorar a estética, aliviar os sintomas – como irritação, prurido e odor fétido – e prevenir ou tratar complicações infecciosas (ENGIN *et al.*, 2015).

O paciente portador da DD deve manter a pele fresca a fim de minimizar a transpiração. Prioriza-se, então, o uso de roupas leves de algodão, uso rotineiro de filtros solares, com maior frequência no período de verão, bem como evitar ambientes quentes (ENGIN *et al.*, 2015).

Os tratamentos tópicos incluem principalmente os corticoesteroides e os

retinoides. Os corticoesteroides tópicos de baixa a média potência podem reduzir a inflamação da pele. Embora sua eficácia não tenha sido comprovada em ensaios clínicos, eles são frequentemente usados em pacientes com doença de Darier com base em suas propriedades anti-inflamatórias e experiência clínica. Quanto aos retinoides tópicos, utiliza-se Tretinoína 0,1%, Adapaleno 0,1% e Tazaroteno 0,05%, em pacientes com doença leve ou localizada para reduzir a hiperqueratose e achatar as lesões papulares. Como monoterapia, sua eficácia não foi comprovada. Com base na experiência clínica, os retinoides tópicos são preferidos a outros agentes tópicos, como análogos de vitamina D. A irritação é comum e pode ser reduzida pela aplicação em dias alternados e uso frequente de emolientes (DOGAN *et al.*, 2011).

Há relatos isolados de resposta ao tratamento tópico com Fluorouracil, Tacrolimus, Pimecrolimus, Tacalcitol e gel de 3% de Diclofenaco de Sódio (RUBEGNI *et al.*, 2006). Retinoides orais, incluindo Acitretina, Isotretinoína, e Alitretinoína, diminuem a hiperqueratose, suavizam as pápulas, reduzem o odor e produzem melhora clínica significativa na maioria dos pacientes com DD grave ou generalizada. A Acitretina e Isotretinoína são geralmente administradas em doses de até 0,5 e 1mg/kg/dia, respectivamente (RUBEGNI *et al.*, 2006).

Esses retinoides não induzem a remissão prolongada da doença, sendo necessário o tratamento em longo prazo para evitar recaídas. Os efeitos adversos dessas medicações sistêmicas incluem secura da mucosa, cefaleias, alopecia difusa, granuloma piogênico, fotossensibilidade, hiperlipidemia, elevação das transaminases e hiperostose esquelética (RUBEGNI *et al.*, 2006).

As abordagens para lesões hipertróficas, erosivas ou recalcitrantes localizadas, mas resistentes ao tratamento convencional, incluem dermoabrasão, eletrocirurgia, ablação a laser, excisão cirúrgica, terapia fotodinâmica ou de feixe de elétrons e injeção de toxina botulínica. Há relatos

de recidiva após a excisão (AHCAN *et al.*, 2009).

Complicações fúngicas e bacterianas são comumente tratadas com antibióticos ou antifúngicos tópicos. Pacientes com infecção cutânea extensa que não responde ao tratamento tópico podem necessitar de uma abordagem sistêmica com antibióticos orais ou antifúngicos, guiados pelos resultados da cultura (ENGIN *et al.*, 2015).

Prognóstico

Pacientes com doença de Darier apresentam prurido e, às vezes, dor nas áreas afetadas da pele. As consequências psicossociais do aparecimento e do odor das lesões também constituem a importante morbidade da DD. Uma complicação grave associada é o aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas e virais cutâneas, em particular pelo herpes simplex vírus, papilomavírus humano e infecções por poxvírus (MATSUMOTO; *et al.*, 2017). O diagnóstico errôneo inicial pode levar a um tratamento insuficiente dessas infecções. No entanto, igualmente, os pacientes com doença de Darier têm uma expectativa de vida semelhante à da população em geral (OKADA *et al.*, 2009; WOO *et al.*, 2009).

Anormalidades neuropsiquiátricas como epilepsia, comprometimento mental, esquizofrenia e distúrbios de humor têm sido associadas à DD (ENGIN *et al.*, 2015). Diversos estudos sugerem que a variabilidade genética, dentro do gene ATP2A2, que causa a doença de Darier, tem efeitos pleiotrópicos no cérebro, capazes de gerar suscetibilidade a vários distúrbios neuropsiquiátricos (DODIUK-GAD *et al.*, 2016) incluindo transtorno bipolar, deficiência intelectual e comprometimento subclínico da capacidade cognitiva (CEDERLÖF *et al.*, 2015).

Discussão

A doença de Darier (DD) é uma dermatose autossômica dominante que se apresenta como pápulas queratóticas marrom-avermelhadas, pruriginosas, com predileção por áreas seboreicas, mas pode haver comprometimento das mucosas oral e genital. As unhas apresentam sulcos longitudinais, hiperqueratose, são frágeis e quebradiças, características ungueais não observadas pela paciente do caso. É uma patologia causada por mutações no gene ATP2A2, as quais levam a uma função insuficiente da bomba de cálcio-ATPase, no retículo sarcoendoplasmático, SERCA2, levando a acantólise e disceratose. É uma doença crônica, sem remissão espontânea e de gravidade variável (ITIN; BÜCHNER; HAPPLE, 2000).

Essa dermatose tende a aparecer durante as duas primeiras décadas de vida, o que corrobora o caso estudado, cujo diagnóstico foi confirmado aos 13 anos de idade. O exame histopatológico é indispensável para confirmar o diagnóstico, apresentando

achados como hiperqueratose, papilomatose, acantose, além de queratinócitos disqueratóticos que levam à acantólise e corpos redondos. Nota-se então que o laudo da paciente referida é muito inespecífico, podendo ser caracterizado em outras afecções dermatológicas. O patologista pôde ter encontrado dificuldade em ser fidedigno às principais características da doença pelo fato de a paciente já ter passado por algum tipo de tratamento, amenizando as alterações da lesão, ou por poder ter entrado em processo de remissão da patologia (RAPINI, 2013).

A doença de Darier não possui um tratamento específico. Os retinoides, apesar dos efeitos colaterais, são os mais utilizados, mas ainda não existe um consenso (TAKAGI; KAMIJO; IKEDA, 2016). A recomendação médica é que os pacientes tenham atenção com as lesões, uma vez que estas possuem altos índices de infecção. Para a paciente foi recomendado uso de hidratantes, protetor solar, evitar exposição solar e perda de peso para reduzir áreas de atrito que pioravam o grau das lesões. A indicação que deve ser aplicada a todos os enfermos é a procura por informação e atendimento médico em caso de surgimento de quaisquer alterações nas lesões (COOPER; BURGE, 2003).

Conclusão

A doença de Darier representa um desafio para a genética médica, visto que, até o momento, carece de um esclarecimento preciso dos causadores de suas variadas manifestações clínicas. É uma condição rara de pele, na qual os portadores desenvolvem pápulas queratóticas que coalescem em placas em áreas seboreicas do tronco, couro cabeludo, região antero-superior da face e flexuras.

Por ser uma patologia pouco conhecida e com estudos escassos, é importante reconhecê-la, a fim de evitar diagnóstico errôneo e gerar tratamentos equivocados, dispendiosos, o que ocasiona ansiedade para os pacientes pela dificuldade na sua completa resolução, embora seja uma afecção benigna da pele. Seu diagnóstico se dá por meio de observações clínicas e é confirmado por avaliação histopatológica. Para evitar um diagnóstico errôneo, necessita-se de um acompanhamento longitudinal para que o profissional avalie as lesões em períodos de exarcebação e quando cronificadas. Assim, reforça ainda mais a importância de uma boa relação médico-paciente, para que

o paciente retorne ao mesmo profissional já em acompanhamento, em períodos de piora das lesões. Deve ser diferenciado de algumas patologias como Hailey-Hailey, doença de Grover (dermatose acantolítica transitória), nevo disqueratótico epidérmico e a acroqueratose verruciforme de Hopf, que compartilham semelhanças clínicas e histológicas com a doença de Darier, pois as mesmas mutações do gene ATP2A2 estão presentes nas entidades citadas.

Ainda não apresenta tratamento definitivo e curativo. Os medicamentos mais utilizados são os retinoides, porém há uma baixa adesão ao tratamento, tendo em vista seus efeitos colaterais. O principal objetivo é o controle sintomatológico, com o intuito de reduzir a irritação da pele e prevenir a infecção por bactérias e fungos oportunistas.

Agradecimentos

Agradecemos à paciente que disponibilizou seu caso para estudo e realização do trabalho, sendo sempre prestativa e atenciosa durante a elaboração do relato de caso; ao nosso orientador Dr. Ismael Alves Rodrigues Júnior por estar sempre disponível para esclarecer o caso abordado, com muita paciência e colaboração durante todo o processo; à faculdade pelo incentivo à busca de informações e conhecimento e aos professores pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar melhor desempenho no processo de formação profissional.

DARIER DISEASE: CASE REPORT

Abstract

Introduction: Darier's disease (DD) was first described by Darier and White in 1889. It is a rare autosomal dominant disorder, characterized by hyperkeratotic papules and plaques in seborrheic areas (trunk, flexures, scalp and anterosuperior region of the face). Other clinical presentations include palmoplantar lesions, nail changes and association with neuropsychiatric abnormalities. The clinical manifestations typically appear in the first two decades of life. Mutations in the ATP2A2 gene are its causes. There is still no definitive or curative treatment. Systemic retinoids are the most used drugs for clinical control. **Objective:** report the case of a young woman with Darier's disease, as well as conduct a literature review. **Case report:** 21-year-old female patient who at the age of three started to have pruritic follicular papules lesions in the lower limbs, axillary and submammary regions, which was getting worse by sun exposure, excessive heat and emotional stress. For 10 years it was treated as atopic dermatitis. At the age of 13 she went back to the specialized service for an exacerbation of the condition with exudative lesions with a foul odor, lesions on the vulva, and then she underwent a biopsy. The patient's clinical-pathological correlation, as well as previous medical knowledge allowed the diagnosis of Darier's disease. **Conclusion:** DD represents a challenge for medical genetics, due to scarce studies and great dermato-pathological relevance. Its recognition is of crucial importance to avoid diagnostic errors and mistaken treatments. Observations, clinical knowledge and histopathological evaluation are the main points of diagnosis. As there is no definitive treatment, symptomatological control and prevention of opportunistic infections are prioritized.

Keywords: ATP2A2. SERCA2. Keratosis follicularis.

REFERÊNCIAS

AHCAN, U; DOLENC-VOLJC, M; ZIVEC, K; ZORMAN, P; JURCIC, V. The surgical treatment of hypertrophic intertriginous Darier's disease. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**. 2009, v. 62, n. 11, p. 442-446. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=18955026>. Acesso em: 20 mar. 2020.

ABD, ASSOCIAÇÃO BRITANICA DE DERMATOLOGISTAS. **Darier's Disease**. Londres, ou. 2017. Disponível em: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=193&itemtype=document>. Acesso em: 18 de abr. 2018.

BALE, S.J.; TORO, J. R. Genetic Basis of Darier-White Disease: bad pumps cause bumps. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. Rockville, v.4, n.2, 2000. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/120347540000400212>. Acesso em: 18 maio 2017.

BURGE, S. Management of Darier's Disease. **Clinical and Experimental Dermatology**. Oxford, v. 24, p. 53–56, 1999. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2230.1999.00416.x>. Acesso em: 18 maio 2017.

CEDERLÖF, M.; BERGEN, S. E.; LANGSTRÖM, N.; LARSSON, H.; BOMAN, M.; CRADDOCK, N., et al. The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based Family study. **Bipolar Disord**, v. 17, p. 340-344, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213221>. Acesso em: 16 jan. 2020.

COOPER, S. M.; BURGE S. M. Darier's Disease: epidemiology, pathophysiology, and management. **American Journal of Clinical Dermatology**. Oxford, v. 4, n. 2, p. 97-105, 2003. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553850](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553850). Acesso em: 08 fev. 2020.

DODIUK-GAD, R. P.; COHEN-BARAK, E.; KHAYAT, M.; MILO, H.; AMARIGLIO-DISKIN, L.; DANIAL-FARAN, N, et al. Darier disease in Israel: combined evaluation of genetic and neuropsychiatric aspects. **Br J Dermatol**, v. 174, p. 562-568, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471493>. Acesso em: 16 jan. 2020.

DOGAN, S; KARADUMAN, A; ERKIN, G; GOKOZ. Effective treatment of linear Darier's disease with topical retinoids: case report and review of the literature. **Acta Dermatovenerol Croat**. 2011, v. 19, n. 3, p. 206- 209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21933650>. Acesso em: 20 mar. 2020.

ENGIN, B.; KUTUBAY, Z.; ERKAN, E.; TUZUN, Y. Darier Disease: a fold (intertriginous) dermatoses. **Clin Dermatol**, v. 4, n. 33, p. 448-451, 2015. Disponível em: [https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X\(15\)00073-5/fulltext](https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X(15)00073-5/fulltext). Acesso em: 14 fev. 2020.

FIRST, FOUNDATION FOR ICHTHYOSIS & RELATED SKIN TYPES. **Darier disease**. Estados Unidos, dez. 2016. Disponível em: <http://www.firstskinfoundation.org/types-of-ichthyosis/darier-disease>. Acesso em: 18 abr. 2018.

GIRIJALA, R. L.; NYINAWINYANGE, D.; PAREKH, P. K.; GRIMWOOD, R. E. Multiple Flat-topped Scaly Violaceous Papules. **Dermatology Online Journal**. Texas, v. 25, n. 3, 2019. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/19g4940s>. Acesso em: 14 maio 2019.

GODIÉ, A. Darier Disease. A Review of Pathophysiological Mechanisms. **Acta Dermatovenerol APA**. Ljubljana, v. 12, n. 4, 2003. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/b7c5/8349da1adcbc97048a634a46a624919a8ed0.pdf>. Acesso em: 20 maio 2017.

ITIN, P. H.; BÜCHNER, S. A.; HAPPLE, R. Segmental Manifestation of Darier Disease: what is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? **Dermatology**. Switzerland, v.3, n 200, p. 254–257, 2000. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/18370#>. Acesso: 08 fev. 2020.

MATSUMOTO, A.; GREGORY, N.; RADY, P. L.; TYRING, S.K.; CARLSON, J. A. Brief Report: HPV-17 Infection in Darier Disease With Acrokeratosis Verrucosiformis of Hopf. **The American Journal Dermatopathology**, v. 39, p. 370-373, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426487>. Acesso em: 16 jan. 2020.

MEDEIROS, P. M.; ALVES, N. R. M.; TRUJILLO, J. M.; SILVA, C. C.; FARIA, P. C. P.; SILVA, R. S. Segmental Darier's Disease: a presentation of difficult diagnosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000700062. Acesso em: 20 maio 2017.

NAKAMURA, B. S. T.; AN- A KAZUMO, M. S.; NAKAJIMA, K.; KASUMI, M. D. I.; TSUBOI, T.; KATO, M. D. T. Loss of Function Mutations in ATP2A2 and Psychoses: a case report and literature survey. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. Japão, v. 8, n. 70, p. 342-350, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106560>. Acesso em: 20 maio 2017.

OKADA, E.; NAGAI, Y.; MOTEGI, S.; TAMURA, A.; ISHIKAWA, O. Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infection. **Acta Dermatovenerol APA**, v. 89, p. 408-409, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688156>. Disponível em: 16 jan. 2020.

RAPINI, P. R. **Dermatologia Prática**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
RUBEGNI, P.; POGGIALI, S.; SBANO, P.; RISULO, M.; FIMIANI, M. A Case of Darier's Disease Successfully Treated with Topical Tacrolimus. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2006, v. 20, n. 1, p. 84-87. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16405615>. Acesso em: 20 mar. 2020.

- RUIZ-PEREZ, V.,L.; CARTER, S.,A.; HEALY, E.; TODDY, C.; REES, J.,L.; STEIJLEN, P., M. et al. ATP2A2 Mutations in Darier's Disease: variante cutaneous phenotypes are associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. **Human Molecular Genetics**, v. 8, n. 9, p. 1621-1630, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.9.1621>. Acesso em: 18 maio 2017.
- SAKUNTABHAI, A.; RUIZ-PEREZ, V. L.; CARTER, S.; JACOBSEN, N.; BURGE, S.; MONK, S. et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. **Nature Genetics**, v. 21, p. 271-277, 1999. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ng0399_271. Acesso em: 14 fev. 2020.
- TAKAGI, A.; KAMIJO, M.; IKEDA, S. Darier Disease. **The Journal of Dermatology**, Tokyo. v. 43, p. 275–279, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.13230>. Acesso em: 18 maio 2017.
- WANG, Y.; BRUCE, A. T.; TU, C.; MA, K.; , ZENG, L.; ZHENG, P.; et al. Protein Aggregation of SERCA2 Mutants Associated with Darier Disease Elicits ER stress and Apoptosis in Keratinocytes. **Journal of Cell Science**, v. 21, n. 124, p. 3568-3580, 2011. <https://jcs.biologists.org/content/joces/124/21/3568.full.pdf>. Acesso em: 20 maio 2017.
- WOO, S. M.; WON, C. H.; CHO, S. Darier's disease: variable clinical presentation and a fatal outcome. **Clin Exp Dermatol**, v. 34, p. 628-629, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236417>. Acesso em: 16 jan. 2020.

APÊNDICE 1 - TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DO QUALIS DAS REVISTAS UTILIZADAS

| Título da Revista | Classificação Qualis |
|---|-----------------------------|
| Acta Dermatovenerológica Croática | A2 |
| Acta Dermatovenerol APA | A2 |
| American Journal of Clinical Dermatology | A2 |
| Bipolar Disorders | A1 |
| Clinical and Experimental Dermatology | B2 |
| Clinics in Dermatology | A1 |
| Dermatology | B2 |
| Dermatology Online Journal | B3 |
| Human Molecular Genetics | A1 |
| Journal of Cell Science | A1 |
| Journal of Cutaneous Medicine and Surgery | B2 |
| Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery | B2 |
| Journal of the european academy of dermatology and venereology (online) | B1 |
| Nature Genetics | A1 |
| Psychiatry and Cinical Neurosciences | B2 |
| The American Journal Dermatopathology | B2 |
| The Journal of Dermatology | A1 |

APÊNDICE 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO DESTINADO À MAIORES DE 18 ANOS

Título da pesquisa: Doença de Darier: Relato de Caso

Pesquisador Responsável: Ismael Alves Rodrigues Júnior

Telefone de contato: _____

E-mail: ismaelalvesrodrigues@gmail.com

1. Eu Clara Souza Chácara estou sendo convidada (o) a permitir que o meu caso clínico seja publicado pelos pesquisadores Ismael Alves Rodrigues Júnior, Érika Guimarães Figueiredo, Kézia Maciel Soares, Luísa Chácara Silva e Virgínia de Almeida Reis Campos, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. Minha participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da minha doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames realizados e das informações contidas na cópia do prontuário médico bem como permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal (no caso de uso de imagens ressaltar o uso de tarjas);
3. Ao participar desta pesquisa estou ciente que não terei nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à minha condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo de meu caso possa beneficiar além de mim, outros pacientes;
4. Minha participação nesta pesquisa não terá complicações legais. Os riscos ou desconfortos previstos, se eu concordar em participar deste estudo, estão relacionados à exposição do meu caso e uma expectativa pessoal de que os pesquisadores possam melhorar minha situação clínica. Minha identidade será totalmente preservada e possíveis benefícios da realização do estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
5. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à minha dignidade;
6. Estou ciente que tenho a liberdade de desistir ou de interromper minha participação sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;

7. Não terei nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada a minha participação. Se existir qualquer despesa adicional, esta será de responsabilidade dos pesquisadores.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante: Clara Souza Chácara

Assinatura do participante: Clara Souza Chácara

CPF: 068.807.615-77 Data 23/11/2019

Nome do pesquisador responsável: Ismael Alves Rodrigues Júnior

Assinatura do pesquisador responsável: [Assinatura]

CPF: 01349939692 Data 02/12/2019