



Scientific Research and Reviews (DOI:10.28933/SRR)



Doença De Darier: Comportamento Genético Patológico

Monteiro, P. S. R.¹; Macedo, A. E.¹, Mallemont, L. B.¹, Silva, I. C.¹, Silva, S. R. G.¹ Santana Arruda, H. S.²

1Estudante do Curso de Odontologia-UFPE;

2Docente/Pesquisador do Departamento de Embriologia/Histologia da UFPE.

ABSTRACT

A doença de Darier é uma queratinose anormal e sua condição é herdada como um traço autossômico dominante, apresentando um alto grau de penetrância e expressividade variável. Considerada também como uma distrofia da epiderme de origem congênita que não se manifesta geralmente nos primeiros anos de vida. Trata-se de uma displasia de origem embrionária das células da camada germinativa, as células basais¹. Conforme Regezi et al (2003), a falta de coesão entre as células epiteliais da superfície caracteriza esta doença, e a mutação do gene que codifica uma bomba de cálcio intracelular foi identificada como a causa da organização anormal dos desmossomos das células epiteliais afetadas.

Segundo Klaus et al (2005), clinicamente a doença caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas foliculares (com descamação oleosa) que se unem intensamente para formar placas nas áreas seboreicas. Condizente com Neville et al (2009)⁴, os pacientes com a doença de Darier têm numerosas pápulas eritematosas, frequentemente pruriginosas, na pele do tronco e no couro cabeludo que se desenvolvem durante a primeira ou segunda décadas de vida afetando igualmente ambos os sexos. Um acúmulo de ceratina, produzindo um aspecto áspero, pode ser observado associado às lesões e um odor fétido pode estar presente como um resultado da degradação da ceratina pelas bactérias. O processo geralmente se agrava durante os meses de verão, devido ou à sensibilidade de alguns pacientes à luz UV ou porque o calor aumentado resulta em sudorese, que induz a um aumento do número de fendas epiteliais. As palmas das mãos e as plantas dos pés exibem frequentemente depressões e ceratoses. As unhas exibem linhas longitudinais, rebordos ou rachaduras dolorosas. As lesões bucais são caracteristicamente assintomáticas, sendo descobertas no exame de rotina. Elas apresentam frequência de ocorrência de 15% a 50%. Consistem em múltiplas pápulas aplainadas brancas ou normocrômicas, quando são numerosas podem se confluir, resultando em uma mucosa com aparência pedregosa. Essas lesões afetam principalmente o palato duro e a mucosa alveolar, embora a mucosa jugal ou a língua possam ser ocasionalmente envolvidas.

*Correspondence to Author:

Monteiro, P. S. R.

Estudante do Curso de Odontologia-UFPE

How to cite this article:

Monteiro, P. S. R.; Macedo, A. E., Mallemont, L. B., Silva, I. C., Silva, S. R. G. Santana Arruda, H. S. Doença De Darier: Comportamento Genético Patológico. Scientific Research and Reviews, 2019, 9:86

 eSciPub
eSciPub LLC, Houston, TX USA.
Website: <http://escipub.com/>

Há a ocorrência de casos de manifestações neuropsiquiátricas tão como deficiência mental, epilepsia, psicoses e distúrbios do humor em pacientes com essa doença dermatológica. A prevalência da doença de Darier é estimada em 1 por 100.000 habitantes, com a incidência de 4 novos casos por milhão durante dez anos².

As lesões progridem rapidamente de forma geral nos primeiros meses ou anos. Elas permanecem no local atingido apenas se espalhando de forma retardada. Os sinais da doença se estabelecem com mais frequência nos locais onde vemos a incidência do suor. Nos casos mais graves as lesões podem evoluir a úlceras e levar a morte, porém isso é raro³.

O exame microscópico das lesões cutâneas ou mucosas mostra um processo disceratótico caracterizado por um tampão central de ceratina que recobre o epitélio exibindo uma fenda suprabasilar. Este fenômeno de formação de fendas intraepitelial, também conhecido como acantólise, não é exclusivo da doença de Darier e pode ser observado em outras condições como no pênfigo vulgar. Além disso, as cristas epiteliais associadas às lesões aparecem estreitas, alongadas, e em forma de “tubos de ensaio”. A análise detalhada do epitélio revela quantidades variáveis de dois tipos de células disceratóticas, denominados corpos redondos ou grãos (porque são semelhantes aos grãos de cereal)^{4,5}.



Figura 1: Múltiplas pápulas de coloração esbranquiçada localizadas no palato duro. FREZZINI C, CEDRO M, DD LEÃO JC, PORTER S. Darier disease affecting the gingival and oral mucosa surfaces. *Oral Surg Ora. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 ; 102 ; 2e9-33.



Figura 2: Lesões brancas localizadas na mucosa jugal. TOMMASI, Antonio Fernando; TOMMASI, Maria Helena. *Diagnóstico em Patologia Bucal.* Elsevier Brasil, 2005, p.362.

Ocorreram mutações na proteína da bomba de cálcio, com perda da função do gene ATP2A2, responsável por codificar a isoforma 2 do cálcio adenosina trifosfato nos retículos endo e sarcoplasmáticos e necessários para o funcionamento adequado da formação dos desmossomos e da queratina, resultando na

falta de coesão e impedindo a sinalização intracelular do Ca^{3,5,6}.

O tratamento da doença de Darier depende da gravidade do envolvimento. Os pacientes fotossensíveis devem usar protetor solar e fazer uso de vitamina A em grandes quantidades.

Todos os pacientes devem minimizar a exposição desnecessária a ambientes quentes. Para os casos relativamente leves, agentes ceratolíticos ou emolientes podem ser o único tratamento necessário. Já para os pacientes gravemente afetados, os retinoides sistêmicos são frequentemente benéficos, mas os efeitos colaterais desses medicamentos são muitas vezes incômodos e significativos para o paciente, por isso, o médico deverá acompanhar cuidadosamente a sua utilização. Embora a condição não seja pré-maligna ou apresente risco de morte, o aconselhamento genético é uma medida apropriada. Também existe a opção da cirurgia em casos de Disqueratoma Verrugoso. Além disso, foram descritos sintomas de depressão e manifestações neuropsicológicas podendo ser necessário apoio psicológico^{1,2,8}.

O trabalho tem por objetivo mostrar, citogeneticamente, o comportamento da doença nos indivíduos com suas formas de tratamento e suas características clínicas e histopatológicas, contribuindo para o melhor entendimento genótipo/fenótipo da doença.

METODOLOGIA

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, Medline, Lilacs, PubMed, Embase e ISI, no período entre 1990 e 2005. As palavras-chave utilizadas foram “Bomba”, “Cálcio” e “Doença” e suas correspondentes em inglês “Pump; Calcium; e Disease”. Além disso, realizou-se uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem citogenética correlacionada à doença de Darier e suas alterações clínicas bem como neuropsicológicas. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender como mutações a nível cromossômico desenvolvem uma série de alterações relevantes nos pacientes as quais não seguem um padrão fenotípico^{9,10}.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A citogenética pode ser entendida como todo e qualquer estudo relacionado ao cromossomo, isolado ou em conjunto, condensado ou distendido, tanto em relação a sua morfologia, organização, função e replicação quanto a sua variação e evolução. Os membros de um par (chamados de cromossomos homólogos ou apenas homólogos) possuem o loci gênicos na mesma sequência, mas em qualquer locus específico eles podem ter formas idênticas ou diferentes, que são denominados alelos, sendo um membro de cada par dos cromossomos é herdado do pai, o outro da mãe¹⁴. A análise citogenética pode ser feita a partir de qualquer tecido celular corretamente coletado que podem ser normalmente de sangue periférico, medula óssea, pele, tumores sólidos e tecidos fetais¹⁵.

As anormalidades cromossômicas têm suas origens em irregularidades que são relacionadas com o número e estrutura dos cromossomos. Essas anormalidades podem surgir nas células somáticas e gaméticas por erros na divisão celular. No entanto, apenas àqueles presentes nas células de linhagem germinativa é que podem ser transmitidas aos descendentes, por exemplo, as possíveis alterações cariotípicas no número de cromossomos resultam de falhas na segregação dos cromossomos na formação de gametas que fecundarão ou serão fecundados, ou durante a divisão celular do zigoto. Além do número diplóide ($2n$) típico das células somáticas normais, algumas vezes relatam-se dois outros complementos cromossômicos euplóides, triplóide ($3n$) e tetraplóide ($4n$). Um exemplo de anormalidade cromossômica é a aneuploidia, que é o tipo mais comum e clinicamente significativo de distúrbios dos cromossomos humanos, ocorrendo em pelo menos 3 a 4 % das 7 gestações reconhecidas. Embora por definição uma pessoa seja aneuplóide se possuir mais ou menos cromossomos do que um múltiplo exato do conjunto haplóide, a maioria dos pacientes aneuplóides apresenta trissomias (três

cromossomos em vez de dois) ou menos, frequentemente, monossomia (apenas um representante de um cromossomo)¹⁴.

De acordo com Borges-Osório, M & Robinson (2002), tanto a trissomia como a monossomia apresentam consequências fenotípicas severas. Além das alterações numéricas são encontradas em populações humanas diferentes formas de alterações cromossômicas estruturais, as quais podem ou não levar a quadros clínicos graves. Os rearranjos estruturais resultam de quebra cromossômica, seguida de reconstituição numa combinação modificada, podendo ocorrer de muitas maneiras, sendo todas mais raras que a aneuploidia; os rearranjos estruturais podem ser definidos como balanceados, se o conjunto de cromossomos possui o complemento normal de informações genéticas, ou não balanceados, se houver informações a mais ou a menos. E alguns rearranjos também são definidos como estáveis (capazes de passar por divisões celulares inalterados), enquanto outros são instáveis. Para ser estável, um cromossomo rearranjado deve ter elementos estruturais normais, incluindo um único centrômero funcional e dois telômeros. Já nos rearranjos não balanceados, o fenótipo é provavelmente, anormal, devido a deleção, duplicação ou ambas.

A duplicação de parte de um cromossomo é comparável à trissomia parcial; enquanto que a deleção corresponde a uma monossomia parcial. Deleção é a perda de um segmento cromossômico, resultando em desequilíbrio da composição gênica. As deleções podem originar-se simplesmente por quebra cromossômica e perda do segmento acêntrico^{12,13}. Por outro lado, um crossing-over desigual entre cromossomos homólogos desalinhados ou cromátides-irmãs é responsável por deleções em alguns casos. As deleções também são geradas por segregação anormal a partir de uma translocação ou inversão balanceada. As duplicações, a exemplo das deleções, podem originar-se por

crossing-over desigual ou por segregação anormal da meiose num portador de uma translocação ou inversão. Em geral a duplicação parece ser bem menos nociva do que a deleção.

Contudo, a duplicação presente em um gameta resulta em desequilíbrio cromossômico, e como as quebras cromossômicas que a geram podem romper genes, a duplicação frequentemente produz alguma anormalidade fenotípica. Exemplos de anormalidades cromossômicas estruturais: Um isocromossomo, que é um cromossomo no qual um braço está ausente e o outro, duplicado; e os cromossomos dicêntricos, que são um tipo raro de cromossomo anormal, no qual, dois segmentos cromossômicos (de cromossomos diferentes ou das duas cromátides de um único), cada um apresentando um centrômero, fundem-se extremidade com extremidade, com perda dos fragmentos acêntricos¹⁴.

Assim a doença de Darier se enquadra no perfil de uma anormalidade do tipo estrutural⁵. Ocorrem mutações no gene ATP2A2 (cromossomo 12q23-q24.1) que são as responsáveis por codificar a isoforma 2 da proteína Ca²⁺-ATP do retículo endoplasmático (SERCA2). Essa proteína é uma bomba de cálcio que se manifesta no epitélio e é responsável por manter níveis baixos de cálcio no citoplasma celular ao transportá-lo para dentro do retículo endoplasmático. Alterações na regulação do cálcio intracelular afetam a síntese, "folding" e transporte das proteínas dos desossomos. Tais alterações levam aos achados histopatológicos da doença, que são adesão anormal entre os queratinócitos e queratinização aberrante. Consequentemente, tem-se interrupções funcionais tais como: anormais transporte e processamento proteico no retículo endoplasmático ou sinalização cálcio-dependente alterada. Anormalidades na bomba de cálcio interferem no crescimento celular e na diferenciação dos processos cálcio-dependentes. Como o gene causador da doença foi identificado na região cromossômica 12q23-q24.1 ele tem sido alvo de diversos

estudos genéticos que acreditam haver uma associação entre esta região e manifestações neurológicas^{3,6,7}.

CONCLUSÃO

A Doença de Darier representa um desafio para a genética médica, visto que, até o momento, carece de um esclarecimento preciso dos fatores genéticos sugerem que a co-ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos e dos sintomas dermatológicos típicos da Doença, como relatado na literatura, se devem a uma sinestesia genética, até o momento não totalmente compreendida, entre o gene de Darier (ATP2A2) e outros genes ligados ao fenótipo neuropsiquiátrico. O estudo cromossômico dos causadores de suas variadas manifestações clínicas. Os resultados deste estudo de portadores da Doença podem contribuir para elucidar a compreensão desta patologia, visto que a conclusão deste trabalho indica a presença de reorganização cromossômica característica da doença – cromossomo dicêntrico - ainda não relatado na literatura científica. Faz-se necessária uma pesquisa abrangente que tenha como objetivo descrever as características genéticas de famílias avaliadas nesse estudo, para prover informações relevantes ao estudo.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. ADAMS AM, Macleod RI, Munro CS, Symptomatic and asymptomatic salivary duct abnormalities in Darier's disease: a sialographic study, *Dentomaxillofac Radiol.* 1994;23;25-28.
2. REGEZI, J.A.; SCIUBA, J.J.; JORDAN R.C.K. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas.* 6ª edição. Elsevier, 2013.
3. KLAUSS Wolff, RICHARD A. JOHNSON, Arturo P. *Dermatologia de Fitzpatrick - 7.ed.: Atlas e Texto.* 2015. p.99.
4. NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. *Patologia Oral e Maxilofacial.* Trad.3a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p.972.
5. RAPINI, Ronald P. *Dermatopatologia prática-2ed.* Rio de Janeiro; Elsevier, 2013.
6. FREZZINI C, CEDRO M, LEÃO JC, PORTER S. Darier disease affecting the gingival and oral mucosa surfaces. *Oral Surg Ora. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 ; 102 ; 2e9-33.

7. MACLEOD, RI. MUNRO, CS. The incidence and distribution of oral lesions in patients with Darier's disease. *Br Dent J.* 1991;171;133-136.
8. TOMMASI, Antonio Fernando; TOMMASI, Maria Helena. *Diagnóstico em Patologia Bucal.* Elsevier Brasil, 2005, p.362.
9. DARIER, J.; CIVATTE, A; TZANCK, A. *Compendio De Dermatologia,* 1953.
10. DARIER; SABOURAUD; GOUGEROT; MILIAN; PAUTRIER; REVAUT; SÉZARY; SIMON, Clément. *Nouvelle Pratique Dermatologique,* 1936
11. BORGES-OSÓRIO, M. & ROBINSON, W. *Genética humana.* Ed. Artmed. Porto Alegre, 2002. 459p.
12. THOMPSON, M. et al. *Genética Médica.* Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1993. 339p.
13. LEWIS, R. *Genética humana conceitos e aplicações.* Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2004. 487p
14. PAIXÃO SOUTO, Adriano. *Comportamento citogenético anômalo em indivíduos portadores da doença de Darier.* Trabalho de conclusão de curso. Belém, 2012. p. 4-6
15. M.A. REAL-LIMA. *Análise citogenética comparada em mastocitomas: enfoque especial na raça Boxer, São Paulo:2009, Dissertação de Mestrado-USP; 115f:il.*

