

Enfermedad de Darier segmentaria tipo 2

Segmental Darier disease type 2

C. de la Torre Fraga

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. España.

Correspondencia:

Carlos de la Torre Fraga
García Barbón, 69-3º A
36201 Vigo. España
Tel.: 34 986226190
e-mail: ctorre@aedv.es

Resumen

La enfermedad de Darier es una genodermatosis de herencia autosómica dominante que en raras ocasiones puede manifestarse con lesiones localizadas, como enfermedad de Darier segmentaria. Presentamos un caso en una mujer de 24 años de edad que asocia lesiones de enfermedad de Darier unilaterales de distribución segmentaria, además de otras manifestaciones menores generalizadas. Las características clínicas nos permiten clasificar la dermatosis como enfermedad de Darier segmentaria de tipo 2.

(C. de la Torre Fraga. Enfermedad de Darier segmentaria tipo 2. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(6):262-265)

Palabras clave: Darier, Darier segmentario, mosaicismo.

Summary

Darier disease is a hereditary autosomal-dominant genodermatosis that rarely may present with localized lesions as segmental Darier disease. We present a 24-year-old woman with unilateral segmental lesions of Darier disease associated with other less intense generalized manifestations of the disease. The clinical picture allows us to classify this patient as segmental type 2 Darier disease.

Key words: Darier, segmental Darier disease, mosaicism.

La enfermedad de Darier, queratosis folicular o enfermedad de Darier-White es una genodermatosis caracterizada por alteraciones de la queratinización y adhesión celular, que se manifiestan clínicamente de forma más significativa como una erupción simétrica de lesiones papulosas y queratóticas distribuidas de preferencia en las áreas seboreicas del tronco. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen SERCA2, y puede manifestarse como una enfermedad generalizada o más infrecuentemente de forma localizada o segmentaria[1, 2].

En la actualidad se reconocen dos fenotipos de la forma localizada de la enfermedad, el tipo 1 con manifestaciones unilaterales exclusivamente y el tipo 2 que muestra una afectación segmentaria más intensa combinada con manifestaciones de afectación generalizada[3, 4], forma muy infrecuente a la que pertenece el caso aquí presentado.

Caso clínico

Mujer de 24 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de interés, que consultó por empeoramiento de una afección cutánea presente desde la pubertad para la que previamente no había realizado tratamiento dado su carácter poco sintomático.

A la exploración dermatológica presentaba una dermatosis localizada en cara anterior de hemitronco derecho en un patrón segmentario, afectando a cara lateral derecha de cuello, axila, zona pectoral y submamaria con buena delimitación en línea media esternal. Dicha dermatosis estaba constituida por lesiones papulosas con tendencia al agrupamiento pero no confluentes, eritemato-parduscas, algunas descamativas o queratóticas y rasposas al tacto, entremezcladas con lesiones residuales cicatriciales (Figura 1). Las uñas de 1º a 4º dedo de mano derecha mostraban estriaciones longitudinales blanque-



Figura 1. Lesiones queratósicas en cara anterior de tronco con distribución segmentaria.

cinas con muesca en forma de "V" en el borde libre de las mismas (Figura 2). No se identificaron lesiones en dorso de mano ni en mucosas así como tampoco lesiones contralaterales en tronco o miembro superior izquierdo.

De forma adicional en ambas sienes y regiones temporales, con carácter simétrico, se observaron lesiones similares a las del tronco (Figura 3) y en ambas palmas y plantas múltiples discretas depresiones (pits) y queratosis punteadas. El resto de la exploración física estaba dentro de la normalidad.

La histopatología reveló áreas de hiperqueratosis focal sobre focos de acantolisis suprabasal con disqueratosis intensa en forma de "cuerpos redondos" y "granos" así como un leve infiltrado perivascular linfocitario en dermis superficial (Figura 4).

Se inicio tratamiento tópico con emolientes y retinoides con notable mejoría.

Comentario

La enfermedad de Darier, queratosis folicular o enfermedad de Darier-White, descrita de forma independiente por Darier



Figura 2. Característica estriación blanquecina con escotadura en "V" en borde libre de uñas en mano homolateral.

y White en 1889, es una genodermatosis (OMIM#124200) determinada por un gen autosómico, con penetrancia incompleta. El cuadro está caracterizado por un trastorno de la queratinización que se manifiesta principalmente por una



Figura 3. Lesiones bilaterales en la frente.

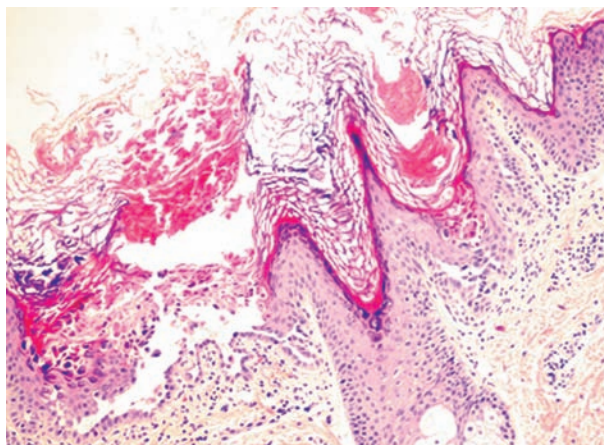


Figura 4. Hallazgos histológicos con “disqueratosis acantolítica” (H/E x 200).

erupción de lesiones papulosas queratósicas, distribuidas en las áreas seboreicas del tronco, así como depresiones punteadas palmo plantares, alteraciones ungueales características y con frecuencia lesiones en mucosas[1].

La enfermedad se debe a mutaciones, en muchos casos espontáneas, en el gen que codifica la ATPasa calcio-dependiente del retículo sarco(endo)plásmico (SERCA2 o ATPA2A), localizado en el cromosoma 12, en la región 12q23-q24.1. Las alteraciones en el SERCA2 modifican el procesado eficaz de las proteínas necesarias para la adhesión celular con organización defectuosa de los tonofilamentos condicionando las manifestaciones de acantolisis y disqueratosis características de la enfermedad[2].

Aparte del tipo clásico de presentación se reconocen otras variantes clínicas como son el tipo acral hemorrágico y la enfermedad de Darier localizada o segmentaria. En la actualidad se distinguen dos variantes fenotípicas de enfermedad de Darier segmentaria con un condicionamiento genético diferente[5].

La forma más frecuente es el tipo 1, se caracteriza exclusivamente por lesiones localizadas, mientras que en el tipo 2, mucho más raro, existe una clara afectación segmentaria, en combinación con afectación cutánea diseminada de menor intensidad. El tipo segmentario 1 se debería a mosaicismo genético debido a una mutación somática poscigótica en un embrión por otro parte normal, mientras el tipo 2 se originaría en un embrión portador de la mutación responsable de la enfermedad y en el que además una mutación poscigótica en una fase precoz del desarrollo resultaría en una pérdida de la heterocigosidad y daría lugar en un área segmentaria a un estado homo o hemiciótico. En este tipo de afectación la ausencia del alelo salvaje explicaría la mayor intensidad de las lesiones segmentarias[3-6].

Aunque muchas de las formas localizadas fueron en el pasado clasificadas como nevus de tipo epidérmico acantolítico disqueratósico, algunos autores sugerían un mosaicismo de la enfermedad de Darier[7-15]. Esta hipótesis parece que se ha visto reforzada en la actualidad con la confirmación en casos de enfermedad de Darier segmentaria de mutaciones en la ATP2A2/SERCA2[16, 17].

En el caso aquí presentado la existencia de lesiones bilaterales en ambas sienes y cuero cabelludo y la presencia también bilateral de manifestaciones menores de la enfermedad como las depresiones y queratosis palmo plantares favorece la existencia del fenotipo de enfermedad de Darier clásica. A este cuadro se suma la afectación segmentaria unilateral de mayor intensidad. Estas características permitirían clasificar a nuestra paciente dentro del excepcional tipo 2 de enfermedad de Darier segmentaria[3-6]. Queremos llamar la atención sobre la limitación de la afectación ungueal a la mano ipsilateral de la afectación segmentaria, mientras que la afectación palmo-plantar mostraba un carácter bilateral.

Bibliografía

1. Burge S. Darier's disease: the clinical features and pathogenesis. *Clin Dermatol* 1994; 19: 193-205.
2. Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca (2+) pump, cause Darier disease. *Nature Genet* 1999; 21: 271-7.
3. Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 449-51.
4. Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002; 29: 681-92.
5. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000; 200: 254-7.
6. Itin PH, Happle R. Darier disease with paired segmental manifestation of either excessive or absent involvement: a further step in the concept of twin spotting. *Dermatology* 2002; 205: 344-7.
7. Munro CS, Cox NH. An acantholytic dyskeratotic epidermal naevus with other features of Darier's disease on the same side of the body. *Br J Dermatol* 1992; 127: 168-71.
8. Starink TM, Woerdeman MJ. Unilateral systematized keratosis follicularis: A Variant of Darier's disease or an epidermal naevus (acantholytic dyskeratosis epidermal naevus)? *Br J Dermatol* 1981; 105: 207-14.
9. Macedo N, Piñeyro MI, De Anda G. Enfermedad de Darier Zoniforme. A propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 1994; 22: 170-2.
10. Ruiz-Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada AC, Jiménez Cortés MC, Díez García F. Enfermedad de Darier unilateral y segmentaria tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 92-4.

11. Reese DA, Paul AY, Davis B. Unilateral segmental Darier disease following Blaschko lines: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005; 76: 197-200.
12. Martínez S, Vera A, Eloy-García C, Sanz A, Crespo V. Enfermedad de Darier lineal. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 139-41.
13. Venencie P-Y, Dallot A. Naevus épidermique dyskératosique et acantholytique: une forme mosaïque de la maladie de Darier? *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 829-30.
14. O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier disease. Implications for genetic studies. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1134-8.
15. Goldberg EI, Lefkoviets AM, Sapadin AN. Zosteriform Darier's disease versus acantholytic dyskeratotic epidermal nevus. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 339-41.
16. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for *ATP2A2* Mutations Causes Segmental Darier's Disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-7.
17. Wada T, Shirakata Y, Takahashi H, Murakami S, Iizuka H, Suzuki H, Hashimoto K. A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the *ATP2A2* mutation. *Br J Dermatol* 2003; 149: 185-8.