

Enfermedad de Darier segmentaria tipo 1

Segmental Darier disease type 1

M^aÁ Álvarez López¹, G Garnacho Saucedo¹, R Salido Vallejo¹, Y Rangel Mendoza², JC Moreno Giménez¹, AJ Vélez García Nieto¹

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Reina Sofía. Córdoba, España.

Correspondencia:

María Ángeles Álvarez López
Hospital Reina Sofía
Servicio de Dermatología
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba (España)
Tel.: +00 34 957 011 214
e-mail: airam_al@hotmail.com

Resumen

La enfermedad de Darier segmentaria es una variante rara de esta patología. Se caracteriza por una distribución de las lesiones a lo largo de las líneas de Blaschko, demostrándose recientemente que estos pacientes sufren un mosaicismo genético. Se han comunicado dos fenotipos: la variante tipo 1 y la tipo 2.

Presentamos un caso clínico cuyos hallazgos clínicos e histológicos eran compatibles con la enfermedad de Darier segmentaria tipo 1 y realizamos una revisión del tema.

(M^aÁ Álvarez López, G Garnacho Saucedo, R Salido Vallejo, Y Rangel Mendoza, JC Moreno Giménez, AJ Vélez García Nieto. Enfermedad de Darier segmentaria tipo 1. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(4):187-189)

Palabras clave: Enfermedad de Darier segmentaria, mosaicismo, líneas de Blaschko, nevus epidérmico.

Summary

Segmental Darier disease is an unusual form of this condition. It is characterized by the localized distribution of the lesions along Blaschko's lines. A genomic mosaicism has been recently demonstrated in these patients. Both type 1 and type 2 mosaic phenotypes have been reported.

We report a case in which clinical and histological findings were consistent with type 1 segmental Darier disease and we include a revision on the subject.

Key words: *Segmental Darier disease, mosaicism, Blaschko's lines, epidermal nevus.*

La enfermedad de Darier es una genodermatosis producida por una mutación del gen ATPA2A. Se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas de distribución preferente en áreas seborreicas. Existen dos variantes debidas a mosaicismo genético donde las lesiones se distribuyen de forma lineal: la enfermedad de Darier segmentaria tipo 1 y tipo 2. Es importante la realización del diagnóstico diferencial con otras patologías más frecuentes para instaurar un tratamiento adecuado y efectivo.

Caso clínico

Varón de 32 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consultó por lesiones múltiples verrugosas en la parte anterior del hombro izquierdo, que aparecieron hacía 3 años. No refería sintomatología acompañante. Las

lesiones se acentuaban durante la época estival y desaparecían en los meses fríos. No había realizado tratamiento.

Se apreciaban múltiples pápulas hiperqueratósicas de color marrón distribuidas en forma de línea curva desde cara supero-interna de brazo izquierdo hasta área pectoral homolateral, sin sobrepasar línea media (Figura 1). No se observaban otras alteraciones cutáneas, mucosas, ungueales ni de cuero cabelludo. Se realizó una biopsia donde se observaba hiperqueratosis y algunas áreas de acantolisis suprabasal junto con presencia de células disqueratósicas de núcleo oscuro en la capa córnea y en la capa granulosa (Figura 2).

Con estos datos se llegó al diagnóstico de enfermedad de Darier segmentaria tipo 1. Se indicó tratamiento con ácido láctico al 12% en crema por la mañana y adapaleno al 0,1% en gel por la noche, con mejoría de las lesiones.



Figura 1. Darier.

Comentario

La enfermedad de Darier es una genodermatosis de herencia autosómica dominante. Las mutaciones en el gen ATP2A2 (que codifica las ATPasas transportadoras de calcio en el retículo endoplasmático) provocan la pérdida de la adhesión y la apoptosis de los queratinocitos [1]. Este hecho se refleja histológicamente en dos hallazgos típicos: la acantolisis suprabasal y la presencia de células disqueratóticas. Estas células pueden ser de dos tipos: cuerpos redondos, localizados en la capa granulosa, y granos, en el estrato córneo.

Clínicamente la enfermedad de Darier se caracteriza por la presencia de pápulas hiperqueratóticas de color marrón o rojizo distribuidas principalmente en áreas seboreicas (tronco, cara, cuello y línea de implantación del cabello). También son frecuentes las localizaciones intertriginosas (axilas, ingles y pliegues submamarios). En manos y pies se pueden hallar pápulas blandas de color piel en zonas dorsales y pápulas hiperqueratóticas y depresiones rellenas de queratina en palmas y plantas. Las alteraciones ungueales se producen en un gran porcentaje de afectados y consisten en estrías longitudinales rojas y blancas, hiperqueratosis subungueal y aumento de fragilidad con rotura de los bordes en forma de "V" [2, 3]. La mucosa oral se afecta en el 50%

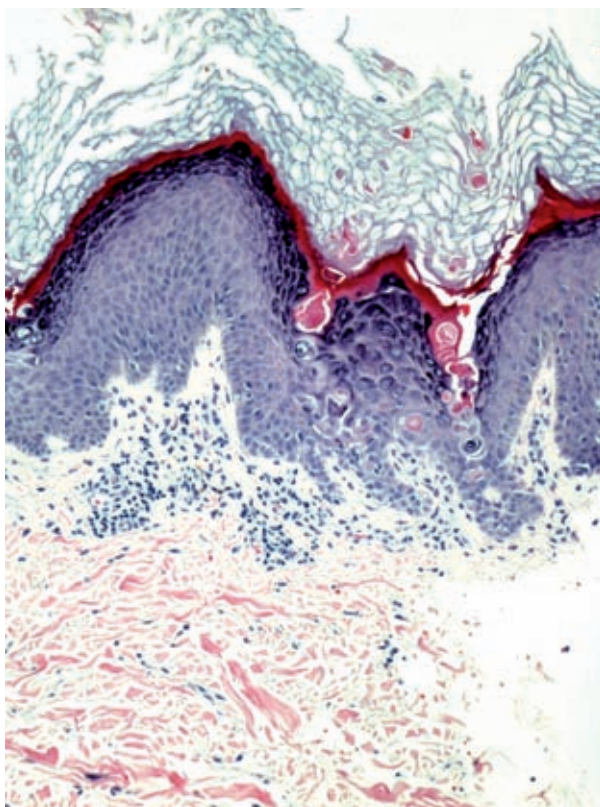


Figura 2. Darier.

de los pacientes y se produce sialoadenitis obstructiva en el 30% [4]. Es frecuente que la enfermedad se exacerbe con el sol, el calor, la sudoración, las situaciones estresantes y las infecciones. Tiene una evolución crónica con recaídas.

Existen dos variantes de la enfermedad de Darier cuya distribución no se ajusta a los patrones clásicos, sino que presentan un componente segmentario o lineal. Ambas son debidas a un mosaicismo genético, es decir, a la coexistencia de dos líneas celulares con genotipo diferente derivadas de un mismo cigoto.

La enfermedad de Darier lineal tipo 1 consiste en la presencia de lesiones únicamente en distribución lineal, sin otras manifestaciones de la enfermedad y sin antecedentes familiares de la misma. Nuestro paciente cumplía los tres criterios, motivo por el cual consideramos éste su diagnóstico. Se debe a una mutación somática postzigótica.

La variante segmentaria tipo 2 combina la enfermedad de Darier generalizada con áreas segmentarias o lineales en las que la enfermedad aparece con mayor severidad. Se debe probablemente a una mutación del gen ATP2A2 en las células germinales combinada con una pérdida del alelo sano tras la formación del cigoto, lo que lleva a la homocigotidad de una línea concreta de células, que se afectan más

intensamente[5, 6]. La distribución lineal de las lesiones en ambos tipos no se produce al azar, sino siguiendo las líneas de Blaschko, un patrón de distribución común a las lesiones epidérmicas debidas a mosaicismo. Estas líneas representan los caminos por los que se produce la migración de las células derivadas de la cresta neural hacia la piel y se hacen visibles cuando un clon de células mutadas los recorre[7].

El *diagnóstico diferencial*, una vez considerada la anamnesis, la exploración física y los datos histológicos, debe realizarse con dos entidades: el nevo epidérmico verrugoso lineal y la enfermedad de Grover zosteriforme [8].

El *nevo epidérmico verrugoso lineal* es una lesión hamartomatosa de la epidermis y dermis papilar que se caracteriza por pápulas verrugosas o lisas de coloración variable que siguen una distribución blaschkoides. En un 80% de los casos aparecen durante el primer año de vida [9], aunque se han descritos casos de aparición en edad adulta [10]. Puede constituir un hallazgo aislado o asociado con anomalías sistémicas. Se localizan preferentemente en tronco y extremidades. En la histología del 1,2% de estos nevus se observa acantolisis y disqueratosis [11], lo que hace casi imposible su diferenciación de la enfermedad de Darier lineal. De hecho, varios autores postulan que este tipo de nevus epidérmico es realmente una forma localizada de enfermedad de Darier, hallazgo sustentado por la identificación en estos pacientes de mutaciones somáticas del gen ATP2A2 [12, 13]. Sin embargo, en los casos de mosaicismo, debido al bajo porcentaje de queratinocitos portadores de la mutación, esta puede ser difícil de detectar. Por lo tanto, la ausencia de alteración del gen ATP2A2 no excluye el diagnóstico de la enfermedad de Darier [12]. La imposibilidad de diferenciar estas dos entidades ha

llevado a que se proponga el término común “dermatosis acantolítica disqueratósica congénita” [14]

La *enfermedad de Grover* consiste en pápulas y vesículas pruriginosas distribuidas en la parte superior y media del tronco. Aparece más frecuentemente en varones mayores de 40 años. Se resuelve espontáneamente pero tiene un curso recurrente. Al igual que la enfermedad de Darier, su aparición está relacionada con la exposición solar, el calor y la sudoración. Histológicamente estas dos enfermedades comparten muchas características. Se han descrito formas vesiculosas, numulares, herpetiformes y zosteriformes. Estas últimas sólo podrían diferenciarse de la enfermedad de Darier segmentaria mediante estudio genético [15].

En el *tratamiento* de las formas localizadas suele escogerse la vía tópica. Los emolientes con ácido láctico o urea son útiles para disminuir las costras. Los retinoides como el tazaroteno y el adapaleno obtienen los mejores resultados con la menor irritación. Es recomendable la combinación de estos tratamientos con medidas destinadas a evitar el exceso de sudoración y el sol y con antisépticos y antibióticos que impidan la sobreinfección de las lesiones[3].

Conclusión

A pesar de que la enfermedad de Darier segmentaria en una patología poco frecuente, creemos que es necesario conocerla para poder incluirla en el diagnóstico diferencial del nevus epidérmico verrugoso y poder instaurar, por tanto, un tratamiento adecuado. Además, en un plano más teórico, el estudio de sus bases genéticas nos ayuda a comprender mejor los mecanismos de expresión del mosaicismo en la piel.

Bibliografía

- Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jakobsen N, Burge S, Monk S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier's disease. *Nat Genet* 1999; 21: 271-7.
- Hohl D, Mauro T. Darier disease and Hailey-Hailey disease. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2008.
- Hovnanian A. Trastornos acantolíticos de la piel. En: Fitzpatrick TB, Wolff K et al. *Dermatología en Medicina General*. 7^a ed. McGraw-Hill; 2008.
- Macleod RI, Munro CS. The incidence and distribution of oral lesions in patients with Darier disease. *Br Dent J* 1991; 171: 133-6.
- Itin PH, Büchner 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.
- Itin PH, Buechner SA. Segmental forms of autosomal dominant skin disorders: the puzzle of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999; 85: 351-4.
- Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999; 85: 330-3.
- Martínez S, Vera A, Eloy-García C, Sanz A, Crespo V. Enfermedad de Darier lineal. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 139-41.
- Thomas VD, Swanson NA, Lee KK. Tumores epiteliales benignos, hamartomas e hiperplasias. En: Fitzpatrick TB, Wolff K, et al. *Dermatología en Medicina General*. 7^a ed. New York: McGraw-Hill; 2008, pp. 1054-67.
- Adams BB, Mutasim DF. Adult onset verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 824-6.
- Mazereeuw-Hautier I, Thibaut, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: a rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 52-4.
- Huh WK, Fujiwara K, Takahashi H, Kanitakis J. Congenital acantholytic dyskeratotic epidermal naevus following Blaschko's lines versus segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 130-2.
- Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-7.
- Bergua P, Puig L, Fernández-Figueras M, Baselga E, Alomar A. Congenital acantholytic dyskeratotic dermatosis: localized Darier's disease or disseminated benign papular acantholytic dermatosis? *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 262-5.
- Parsons JM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): A global perspective. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 653-66.