

Enfermedad de Darier unilateral y segmentaria de tipo 1

Sr. Editor:

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante que en determinadas ocasiones se puede manifestar siguiendo un patrón segmentario. En los últimos años se han descrito dos fenotipos diferentes que responden a dos alteraciones genéticas distintas y correctamente caracterizadas. El caso que se describe a continuación corresponde a una enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 causada por una mutación poszigótica con mosaicismo somático.

Se presenta el caso de una mujer de 14 años de edad en la que, de forma recurrente, desde hace 2 años, aparece una erupción constituida por pápulas marrónáceas de menos de 3 mm de diámetro en el flanco torácico derecho, sin que exista mayor afectación cutánea, ungueal o de mucosas. No recuerda si en su familia existe algún miembro con un cuadro de similares características.

Las lesiones referidas por la paciente le causan moderado prurito y empeoran característicamente en la época estival con la exposición solar. La exploración clínica revela la existencia de pápulas rojizas y de color ocre de distribución metamérica en el flanco torácico derecho sin atravesar la línea media anterior y posterior y en determinadas zonas se distribuyen siguiendo un patrón sinusoidal,



Figura 1. Pápulas marronáceas de distribución segmentaria en el flanco torácico derecho de la paciente.

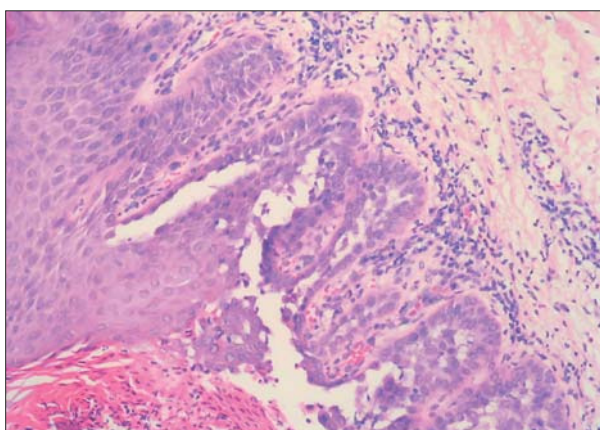


Figura 2. Panorámica histológica: acantólisis suprabasal y células disqueratóticas (cuerpos redondos y granos).

siguiendo las líneas de Blaschko (fig. 1). El examen histológico de una de las lesiones mostró acantólisis suprabasal con cuerpos redondos y granos y moderado infiltrado linfocitario en la dermis superficial (fig. 2). De esta manera se estableció el diagnóstico de enfermedad de Darier segmentaria tipo 1. Se prescribió adapaleno en gel al 0,1% todas las noches (dada la negativa de la paciente a seguir tratamiento por vía sistémica) con el cual se consiguió una respuesta moderada.

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante que se caracteriza por la alteración existente en la adhesión entre los queratinocitos. Sakuntabhai et al¹. han descrito recientemente mutaciones en el gen *ATP2A2*, que codifica una bomba de Ca^{++} , responsable de la sintomatología de la enfermedad, de la que se han llegado a describir recientemente en Europa 40 mutaciones diferentes².

Se caracteriza desde el punto de vista clínico por la presencia de pápulas marronáceas discretamente pruriginosas que se sitúan especialmente en las áreas seboreicas del cuerpo. No es raro observar que la sintomatología se exacerbe después de la exposición solar y con la sudoración o el estrés. Desde el primer

caso de enfermedad de Darier publicado en la literatura médica³, no se han llegado a describir más de 60 casos de las formas segmentarias de la enfermedad⁴, aunque la mayoría de ellos están publicados en pacientes entre los 10 y 15 años de edad.

No existen diferencias en la intensidad de manifestación entre las formas segmentarias y no segmentarias. La forma segmentaria caracterizada como de tipo 1 es el reflejo de una mutación poszigótica y si ésta llega a afectar a las células germinales la siguiente generación no estará exenta de mostrar un fenotipo completo y no segmentario de la enfermedad. Existen diferentes enfermedades cutáneas cuya sintomatología se caracteriza por seguir el patrón de las líneas de Blaschko, lo cual refleja el crecimiento de clones celulares con un defecto molecular o citogenético. Arin et al⁵ determinan que la ausencia de una presión selectiva frente a determinadas mutaciones en las células madre epidérmicas es la que determinaría este fenotipo.

El fenotipo de la forma segmentaria caracterizada como de tipo 2 corresponde a una distribución difusa de la enfermedad en combinación con una zona metamérica o segmentaria, en la cual la enfermedad alcanza su máxima expresividad. Happle⁶ ha concluido que este fenotipo es el resultado de la pérdida de heterocigosis en el gen que codifica la bomba de calcio. La ausencia del correspondiente alelo salvaje sería la responsable de la expresión metamérica más intensa previamente comentada⁷.

Cuando las lesiones siguen una distribución metamérica zosteriforme y con un patrón lineal bien establecido algunos autores prefieren denominarla nevo epidérmico acantolítico disqueratótico. Los casos descritos se diferencian desde el punto de vista clínico porque muchas de las pápulas coalescen formando auténticas placas tildadas de verrugosas por algunos autores⁸. En estos casos es pertinente realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial con el nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) tanto desde el punto de vista clínico como histológico.

El tratamiento de las formas segmentarias no difiere sustancialmente de las formas sistémicas y en nuestro caso hemos comprobado una moderada respuesta al tratamiento tópico con adapaleno en gel al 0,1%, no muy alejado de los resultados obtenidos por otros autores con otros retinoides tópicos⁹.

R. Ruiz-Villaverde, J. Blasco Melguizo,

A.C. Menéndez García Estrada,

M.C. Jiménez Cortes y F. Díez García

Unidades de ^aDermatología y ^bAnatomía Patológica.

Hospital de Poniente. El Ejido. Almería. España.

Correspondencia: Dr. R. Ruiz Villaverde.
Dr. López Font, 10, 5º A4. 18004 Granada. España.
Correo electrónico: ismenios@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Sakuntabhai A, Ruiz Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, et al. Mutations in *ATP2A2*, encoding a Ca^{++} pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271-7.
2. Ruiz Pérez VL, Carter SA, Healy E, Todd C, Rees JL, Steiljen PM, et al. *ATP2A2* mutations in Darier's disease. Variant cutaneous phenotypes associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 1999;8:1621-30.
3. Kreibich K. Zum Wesen der Psorospermosis Darier. *Arch Dermatol Syphilol* 1906;80:367.

4. O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier Disease: Implications for genetic studies. *Arch Dermatol* 1997; 133:1134-8.
5. Arin MJ, Longley MA, Wang XJ, Roop DR. Focal activation of a mutant allele defines the role of stem cells in mosaic skin disorders. *J Cell Biol* 2001;152:645-9.
6. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997;133:1505-9.
7. 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.
8. Mazereeuw-Hautier J, Thibaut I, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: A rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol* 2002;29:52-4.
9. Zamora Martín E, Martón Moreno L, De Castro Torres A, Barat Cascante A. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988;16:161-3.