

Enfermedad de Darier lineal

Silvestre Martínez^a, Ángel Vera^a, Carmen Eloy-García^b, Andrés Sanz^b y Vicente Crespo^a

^aServicio de Dermatología y Venereología. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Resumen.—La enfermedad de Darier es una genodermatosis con un patrón de herencia autosómico dominante que en ocasiones se presenta siguiendo un patrón lineal. Presentamos el caso de mujer de 22 años que presentaba desde hacía 3 años unas pequeñas pápulas marrones-amarillentas de distribución lineal en la extremidad inferior derecha sin otra afectación ni cutánea, ni mucosa ni de anejos. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés. Histológicamente se apreciaba una acantolisis suprabasal y abundantes células disqueratósicas. Con todos estos datos se llegó al diagnóstico de enfermedad de Darier lineal.

Palabras clave: Darier, lineal, mosaicismo.

LINEAR DARIER DISEASE

Abstract.—Darier disease is a genodermatosis with a pattern of autosomal dominant inheritance, which occasionally presents by following a linear or segmental pattern.

We present the case of a 22-year-old woman who had presented for three years with small, linearly distributed, yellowish-brown papules on the right lower extremity, with no other skin, mucous membrane or appendage involvement. She had no personal or family history of any interest. Histologically, suprabasal acantholysis and abundant dyskeratotic cells were seen. All of this data led to the diagnosis of linear Darier disease.

Key words: Darier, linear, mosaicism.

INTRODUCCIÓN

La forma localizada de la enfermedad de Darier se presenta como pequeñas pápulas queratósicas con una distribución lineal siguiendo las líneas de Blaschko, sin antecedentes familiares de enfermedad de Darier y sin otra sintomatología acompañante. Histológicamente se observa una disqueratosis acantolítica, pero dado que estos hallazgos no son específicos de la enfermedad de Darier, la clínica es fundamental para llegar al diagnóstico definitivo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 21 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, consultó por presentar desde hacía 3 años unas pequeñas pápulas queratósicas, de coloración amarillenta-marrón-amarillenta, distribuidas linealmente a lo largo de la cara posterior de la pierna derecha. Las lesiones eran asintomáticas y no empeoraban con el sol ni con el sudor. No presentaba afectación de palmas o plantas, mucosa, ni anejos. Había recibido tratamiento con corticoides tópicos que empeoraban las lesiones (fig. 1).



Fig. 1.—Lesiones formando un patrón lineal.

En el estudio histológico de una de las pápulas se apreciaba una acantolisis suprabasal (fig. 2), así como abundantes células disqueratósicas que en las capas superiores de la epidermis tomaban forma de cuerpos redondos y en la capa córnea, de granos de Darier (fig. 3). También presentaba un leve infiltrado inflamatorio linfocitario superficial.

La paciente fue tratada con ácido glicólico al 30 % formulado en pomada, como queratolítico, y tras 2 meses presentó una notable mejoría.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier se debe a mutaciones en el gen *ATP2A2*, localizado en el brazo largo del cro-

Correspondencia:
Silvestre Martínez.
Avda. Los Botijos. Urb. Altos de la Sierrezuela, 6, C1-1.
Benalmádena Pueblo. Málaga. España.
silvestremg@eresmas.net

Recibido el 26 de octubre de 2005.
Aceptado el 30 de enero de 2006.

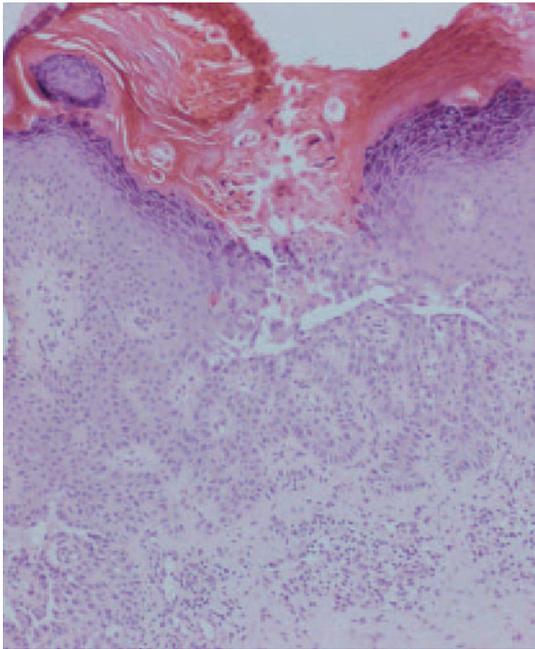


Fig. 2.—Acantholisis suprabasal con abundantes células disqueratóicas. (Hematoxilina-eosina, $\times 10$.)

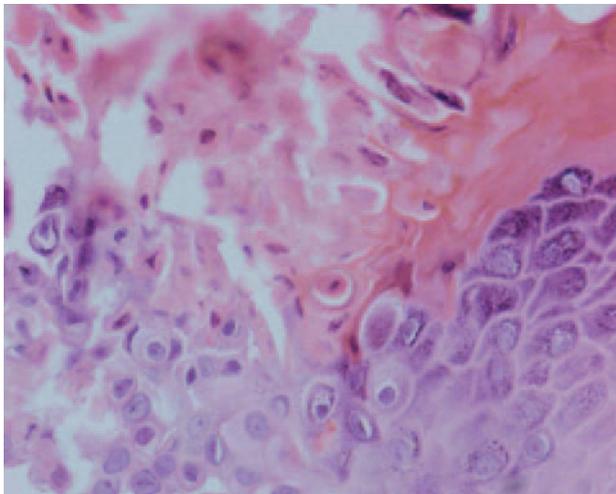


Fig. 3.—Cuerpos redondos y granos de Darier. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

mosoma 12, dentro de la región 12q23-24.1. Este gen codifica las ATPasas transportadoras de calcio, en el retículo endoplasmático¹. La alteración de esta enzima produce un desequilibrio de las concentraciones de calcio en el citoplasma y otras organelas intracelulares.

Se ha demostrado igualmente que la enfermedad de Darier lineal constituye un mosaicismo con mutación en el gen *ATP2A2*^{2,3}. Se reconocen dos tipos de enfermedad de Darier lineal dependiendo de la alteración genética que expresan⁴. Fenotípicamente la tipo 1, que corresponde a un mosaicismo poszigótico, se presenta con una distribución lineal sin anteceden-

tes familiares y sin otras manifestaciones de la enfermedad. Por otro lado la enfermedad de Darier segmentaria tipo 2, caracterizada por una distribución difusa combinadas con formas segmentarias o lineales, es el resultado de la pérdida de heterocigosidad en el gen que codifica la bomba de calcio en la zona de piel más intensamente afectada⁵.

Histológicamente, el patrón disqueratósico acantolítico que se presenta en esta entidad, aparece también en el disqueratoma acantolítico, la dermatosis acantolítica del área vulvocrural, el disqueratoma acantolítico intertriginoso, la enfermedad de Hailey-Hailey, la dermatosis disqueratósica acantolítica congénita, el nevo epidérmico disqueratósico acantolítico y en la enfermedad de Grover.

Sin embargo, la distribución lineal, la no afectación de las mucosas ni los pliegues y el hecho de que las lesiones no sean congénitas, reduce los diagnósticos diferenciales histológicos a tres entidades: la enfermedad de Darier lineal, el nevo epidérmico disqueratósico acantolítico y la enfermedad de Grover unilateral o segmentaria.

Los nevos epidérmicos se presentan desde el nacimiento como lesiones lineales o formando arabescos. El patrón disqueratósico acantolítico se detecta en el 1,2 % de los casos de nevos epidérmicos^{6,7}. La controversia comienza en el momento en que se publican casos de nevos epidérmicos disqueratósicos acantolíticos *adquiridos*^{8,9}, ya que algunos autores, como Ackerman, consideran a éstos al igual que a la ictiosis *hystrix* y al nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL), variantes de nevos epidérmicos. En cambio, Happle considera que son variantes lineales de la enfermedad de Darier, lo cual viene apoyado por la demostración a nivel molecular de mutaciones en el gen *ATP2A2* en estos casos.

La disqueratosis acantolítica transitoria, o enfermedad de Grover se presenta como pápulas y vesículas principalmente en tronco, acompañada en muchas ocasiones de clínica sistémica como fiebre y malestar general y al igual que la enfermedad de Darier puede empeorar con la luz solar o el sudor. Se han descrito casos de enfermedad de Grover lineal o zosteriforme¹⁰. Es en estos casos donde el diagnóstico diferencial con el Darier lineal plantea problemas. Los casos publicados de Grover lineal, han aparecido de forma súbita tras un cuadro febril, y en edades tardías, datos que irían en contra de un diagnóstico de enfermedad de Darier lineal.

El tratamiento de la enfermedad de Darier lineal suele limitarse a medidas tópicas principalmente con retinoides, habiendo casos descritos de tratamiento con tazaroteno, adapaleno, incluso 5-fluorouracilo. Otras opciones terapéuticas son el láser de CO₂ y la crioterapia.

Consideramos que el hecho de que la alteración genética encontrada recientemente en los casos de enfermedad de Darier lineal coincida con la de la forma

clásica de la enfermedad, favorece la hipótesis de considerar esta entidad como una variante clínica de la enfermedad de Darier y no como un nevo epidérmico disqueratósico acantolítico.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nature Genet.* 1999;21:271-7.
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.
3. Murakami S, Iizuka H, Suzuki H, Hashimoto K, Takahashi H, et al. A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the ATP2A2 mutation. *Br J Dermatol.* 2003;49:185.
4. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. *Arch Dermatol.* 1997;133:1505-8.
5. Happle R. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol.* 1999;9:449-51.
6. Su WPD. Histopathologic varieties of epidermal nevus, a study of 160 cases. *Am J Dermatopathol.* 1982;4:161.
7. Mazereeuw-Hautier I, Thibaut, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: a rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol.* 2002;29:52.
8. Youn M, Hann SK, Moon TK, Lee MG. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus induced by ultraviolet B radiation. *JEADV.* 1998;39:301-4.
9. Gilaberte M, Puig L, Vidal D, Alomar A. Acantholytic dyskeratotic naevi following Blaschko's lines: a mosaic form of Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol.* 2003;17:196-9.
10. Fantini F, Kovacs E, Scarabello A. Unilateral transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:319-20.