

Enfermedad de Darier variedad segmentaria vs nevo epidérmico disqueratósico acantolítico

Ligia Ramos, Mariela Jaén, Isabel Hidalgo Parra, Alicia Kowalczyk y Ricardo Galimberti

RESUMEN: Presentamos un paciente de 55 años de edad, con antecedentes de insuficiencia renal crónica desde 1999, con lesiones papulosas hiperqueratósicas pardovioláceas siguiendo las líneas de Blaschko en hemitórax y brazo derecho, de 10 años de evolución. Se comprueba el diagnóstico clínico de enfermedad de Darier con la histopatología.

La variedad localizada de la enfermedad de Darier, desde su descripción en 1906 ha planteado una dificultad en el diagnóstico diferencial con el nevo epidérmico disqueratósico acantolítico. Estudios genéticos recientes han encontrado el gen mutado (ATP2A2) de la enfermedad de Darier clásica en la piel afectada, no así en la piel normal ni en los leucocitos de los pacientes con nevos epidérmicos disqueratósicos acantolíticos. Se concluye que esta manifestación clínica es un mosaicismo de la enfermedad de Darier clásica, por lo que se consideraría sustituir en un futuro el término de nevo epidérmico disqueratósico acantolítico por enfermedad de Darier localizada.

Palabras clave: Darier segmentario – mosaicismo – nevo epidérmico disqueratósico acantolítico.

ABSTRACT: We report a 55-year-old male with renal failure since 1999, presenting keratotic papules of 10 years duration distributed following Blaschko lines on the right arm and right hemithorax. The histopathological findings were confirmatory of Darier disease.

Localized or segmental Darier's disease, since its first characterization in 1906, has presented difficulty in the differential diagnosis with acantholytic dyskeratotic epidermal naevi. Recent genetic studies have identified the mutated gene (ATP2A2) of classic Darier's disease in the affected skin of patients with epidermal naevi, but not in unaffected skin or in leukocytes. We conclude that this clinical features represents a genetic mosaicism of classic Darier's disease and that the term acantholytic dyskeratotic epidermal naevi might be replaced in the future by segmental Darier's disease.

Key words: segmental Darier's disease – mosaicism – acantholytic dyskeratotic epidermal naevi.

INTRODUCCION

La enfermedad de Darier (disqueratosis folicular o enfermedad de Darier-White) es una genodermatosis autosómica dominante descrita hace poco más de 100 años. Tiene una prevalencia aproximada de 1 en 100.000 personas en Escandinavia y 1 en 55.000 personas en Inglaterra. Clínicamente se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas eritemato-parduzcas localizadas primordialmente en áreas seboreicas acompañadas de queratosis punctata palmoplantar, distrofia ungueal característica y lesiones en mucosas¹⁻³.

Un 10% de los casos de enfermedad de Darier tie-

nen una presentación localizada lineal, siguiendo las líneas de Blaschko. Debido a la ausencia de antecedentes familiares y la presentación tardía de la patología, algunos de los autores prefieren denominarlo como nevo epidérmico disqueratósico acantolítico³⁻⁵.

Presentamos un paciente con enfermedad de Darier-White variedad segmentaria, patología poco frecuente, y los últimos conocimientos genéticos revueltos, reubicando al nevo epidérmico disqueratósico acantolítico como enfermedad de Darier-White.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 55 años de edad, procedente de la provincia de Buenos Aires, con antecedentes personales de insuficiencia renal crónica de etiología des-

conocida en hemodiálisis desde octubre de 1999. Sin antecedentes familiares de dermatosis.

Consulta por presentar lesiones papulosas hiperqueratósicas pardovioláceas de menos de 2 mm de diámetro agrupadas en forma lineal siguiendo las líneas de Blaschko, con localización en hemitórax derecho y brazo ho-



Fig. 1: Pápulas hiperqueratósicas eritematoparduzcas agrupadas en forma lineal siguiendo las líneas de Blaschko en dorso derecho.



Fig. 2: Lesiones características con distribución lineal localizadas en pectoral derecho.

molateral (Figs. 1, 2 y 3), de 10 años de evolución, que se exacerbaban con la exposición solar. No presenta lesiones en mucosa oral, ungueales ni palmares.

Se realiza biopsia de piel. La histología muestra alteraciones a nivel de la epidermis, hiperqueratosis por sectores, acantosis irregular, lagunas acantolíticas suprabasales distribuidas en forma focal y la presencia de granos en capa córnea y cuerpos redondos en capa granulosa (Fig. 4). En dermis no se observa alteración.

Se realizó tratamiento con lactato de amonio al 10% y fotoprotección, presentando mejoría del cuadro sin remisión de la patología.

COMENTARIO

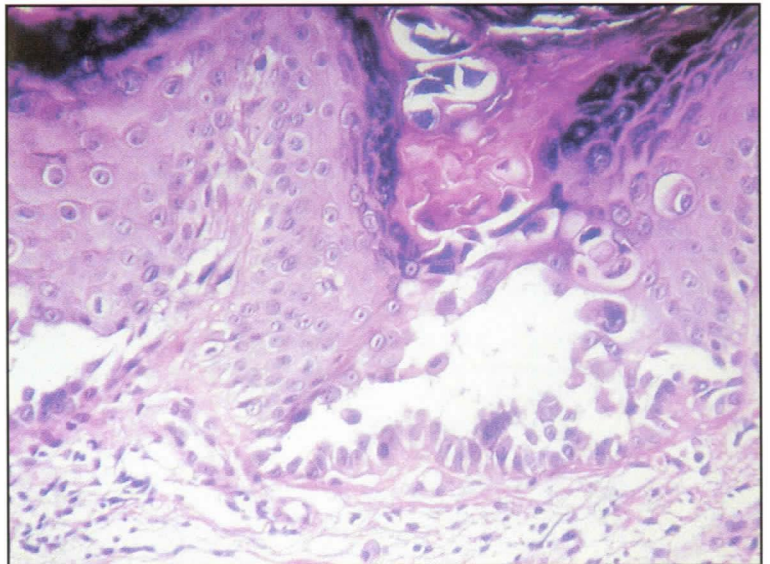
La enfermedad de Darier es una alteración hereditaria que se caracteriza por ruptura del complejo desmosoma-tonofilamentos, pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas suprabasales (acantolisis) y disqueratosis. El patrón de herencia es autosómico dominante y el gen mutado es el ATP2A2, que codifica la Ca^{2+} ATPasa isoforma 2 del retículo sarco/endoplásmico. Se cree que las anomalías de la bomba de calcio interfieren en el crecimiento celular y procesos de diferenciación dependientes del calcio^{6 7}. Se ha publicado en los últimos 20 años la importancia que juega el calcio en el funcionamiento del queratinocito. En presencia de bajas concentraciones de calcio se observa una proliferación de queratinocitos pero sin diferenciación; al contrario, en altas concentraciones extracelulares de calcio se observa una disminución de la proliferación de queratinocitos y una mayor diferenciación de los mismos. El calcio además desempeña un rol integral en la modulación de la adhesión célula-célula mediante la familia de las caderinas que forman parte de las moléculas de adhesión. Por último es importante en la activación de enzimas esenciales para la queratinización como la transglutaminasa epidérmica⁸.

La presentación clásica de la enfermedad de Darier clínicamente se caracteriza por pápulas eritematoparduzcas, hiperqueratósicas, distribuidas en áreas seboreicas, principalmente en cuero cabelludo y tronco. Acompañan al cuadro alteraciones ungueales características (líneas longitudinales blanquecinas o rojizas, fragilidad ungueal y surcos longitudinales), queratodermia punctata palmar y lesiones papulosas blanquecinas en paladar duro. Se describieron otras variantes clínicas como la segmentaria o zosteriforme, hemo-



Fig. 3: Obsérvese en miembro superior derecho las pápulas hiperqueratósicas eritematoparuzcas de 2 mm de diámetro de igual disposición.

Fig. 4: (HE 100X) Lagunas acantolíticas suprabasales, granos en capa córnea y cuerpos redondos en capa granulosa.



rrágica y vesicoampollar³⁹.

En algunas ocasiones se ha encontrado asociación con obstrucción de glándulas salivales, agenesia renal y testicular, quistes óseos y desórdenes neuropsiquiátricos³.

La variedad clínica segmentaria de la enfermedad de Darier fue descrita por primera vez en 1906. La edad de inicio es aproximadamente a los 30-40 años; clínicamente se observan pápulas pardovioláceas hiperqueratósicas agrupadas en forma lineal siguiendo generalmente las líneas de Blaschko. Igual que la enfermedad de Darier clásica, presenta exacerbación con la exposición solar, hecho también evidenciado en nuestro paciente. En los casos publicados no se describen antecedentes familiares, compromiso ungueal, acral, ni de mucosas, por lo que muchos autores consideran a estas formas clínicas como nevos epidérmicos disqueratósicos acan-

tolíticos y no una variedad de la enfermedad de Darier.

Recientemente se realizaron estudios genéticos en pacientes con nevo epidérmico disqueratósico acantolítico, encontrándose una mutación del gen ATP2A2 en la piel afectada, no así en la piel sana ni en leucocitos. Concluyeron que esta manifestación clínica es un mosaicismo de la mutación del gen de la enfermedad de Darier clásica, por lo que se consideraría sustituir el término de nevo epidérmico disqueratósico acantolítico por enfermedad de Darier segmentaria. El riesgo de la transmisión de la enfermedad generalizada va a depender del momento de la mutación en la embriogénesis⁷.

A pesar de no contar con estudios genéticos en nuestro paciente, la clínica y los hallazgos histopatológicos característicos nos llevan a definirlo como una enfermedad de Darier variedad segmentaria.

La insuficiencia renal crónica presenta alteraciones del metabolismo fosfocálcico, por lo que pensamos que podría haber una relación entre la insuficiencia renal y el empeoramiento de las lesiones; sin embargo, nuestro paciente negó exacerbación del cuadro acompañando la insuficiencia renal. No se encontró asociación descrita de insuficiencia renal crónica y enfermedad de Darier y en nuestra experiencia con 80 pacientes insuficientes renales no se observó ningún caso de enfermedad de Darier¹⁰. Llama la atención que recientemente se han descrito casos de enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria) en pacientes con insuficiencia renal crónica, sin tener en claro el mecanismo patogénico¹¹. A pesar que en algunos casos la enfermedad de Grover presenta un patrón histológico similar a la enfermedad de Darier, esta dermatosis es transitoria, durando pocos meses.

Sin descartar la necesidad de realizar estudios genéticos en una mayor cantidad de pacientes, estamos de acuerdo con que se reemplace el término de nevo epidérmico disqueratósico acantolítico por enfermedad de Darier segmentaria o localizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Svendsen, I.B.; Albrechtsen, B.: The prevalence of dyskeratosis follicularis (Darier's disease) in Denmark. **Acta Derm-Venereol (Stockholm)** 1959; 39: 256-269.
2. Wilkinson, J.D.; Marsden, R.A.; Dawber, R.P.R.: Review of Darier's disease in the Oxford Region. **Br J Dermatol** 1977; suppl. 15: 15-16.
3. Burge, S.M.; Wilkinson, J.D.: Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. **J Am Acad Dermatol** 1992; 27: 40-50.
4. Starink, T.H.M.; Woerdeman, M.J.: Unilateral systematized keratosis follicularis. A variant of Darier's disease or an epidermal naevus (acantholytic dyskeratotic epidermal naevus)? **Br J Dermatol** 1981; 105: 207-213.
5. Lotero, M.C.; Castaño, O.; León, W.: Enfermedad de Darier zosteriforme: un patrón inusual. **Rev Asoc Colomb Dermatol** 1997; 7: 91-92.
6. Bale, S.J.; Toro, J.R.: Genetic basis of Darier-White disease: bad pump causes bumps. **J Cutan Med Surg** 2000; 4: 103-106.
7. Sakuntabhai, A.; Dhitavat, J.; Burge, S.; Hovnanian, A.: Mosaicism for ATP2A2 mutation causes segmental Darier's disease. **J Invest Dermatol** 2000; 115: 1144-1147.
8. Walsh, J.; Fairley, J.: Cutaneous mineralization and ossification. En: Freedberg, I.; Eisen, A.; Wolff, K.; Austen, K.; Goldsmith, L.; Katz, S., Fitzpatrick, T.: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th edition. Mc-Graw Hill; New York; 1999; págs. 1829-1835.
9. Goldsmith Lowell, A.; Baden Howard, P.: Darier-White disease (keratosis follicularis) and acrokeratosis verruciformis. En: Freedberg, I.; Eisen, A.; Wolff, K.; Austen, K.; Goldsmith, L.; Katz, S.; Fitzpatrick, T.: Fitzpatrick's Dermatology. 5th Edition. Mc-Graw Hill; New York; 1999; págs. 614-619.
10. Bruni, A.; Dos Ramos Farias, E.; Heguilen, R.; Galimberti, R.; Laghens, M.; Bianchi, O.; Petrolito, J.; Herrero, H.: Prurito en la insuficiencia renal crónica. **Med Cut ILA** 1989; 17: 349-353.
11. Casanova, J.M.; Pujol, R.M.; Taberner, R.; Egido, R.; Fernández, E.; Alomar, A.: Grover's disease in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis: clinicopathologic review of 4 cases. **J Am Acad Dermatol** 1999; 41: 1029-1033.

Dirección postal:

L. Ramos
Gascón 450
Hospital Italiano. Servicio de Dermatología
1181 Buenos Aires