



## **Malattia di Darier emisomatica segmentale: descrizione di un caso**

Sonia Torti, Camilla Vassallo, Beatrice Cattrini, Stefania Legoratto, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Malattia di Darier emisomatica segmentale: descrizione di un caso***

La malattia di Darier è una patologia rara clinicamente caratterizzata dalla presenza di papule ipercheratosiche localizzate alle aree seborroiche del volto, al collo, al tronco e alle grandi pieghe.

La patogenesi è riconducibile ad una mutazione a carico del gene ATP2A2 localizzato sul cromosoma 12, che codifica per il canale del calcio SERCA 2 presente a livello del reticolo endoplasmatico di numerose cellule corporee.

Esistono numerose varianti di malattia, tra le quali la forma lineare-emisomatica-segmentale caratterizzata da lesioni confinate ad una limitata area corporea e determinata da un mosaicismo genetico.

Si presenta il caso di un paziente affetto dalla rara variante di malattia di Darier emisomatica segmentale localizzata lungo il decorso delle linee di Blaschko.

### ***Emisomatic-zonal Darier Disease: a case report***

Darier disease is an uncommon skin disease, clinically characterized by keratotic papules that occur in seboreic areas. It's caused by mutation of ATP2A2 gene localized on chromosome 12. This gene encodes the endoplasmatic calcium ATP-ase isoform 2 (SERCA 2), which control the intracellular calcium homeostasis.

Darier disease may have several clinical presentation, such as the linear-segmental-hemisomatic form, caused by a genetic mosaicism. We present a case of Darier disease with a segmental and hemisomatic distribution in which papules are distributed along the Blaschko lines.

---

## **Introduzione**

La malattia di Darier è stata descritta per la prima volta da Darier e White nel 1889 ed è una rara patologia caratterizzata dalla presenza di papule ipercheratosiche rosso-brunastre localizzate nelle aree seborroiche del corpo, al collo, al tronco e alle grandi pieghe [1].

La patologia è a trasmissione autosomica dominante, con penetranza più o meno completa ed espressività variabile. La prevalenza è di 1 ogni 50000-100000 abitanti l'anno [2-3].

Alla base della genesi di questa patologia è stata riscontrata una mutazione a carico del gene ATP2A2 localizzato sul cromosoma 12q23-24, che codifica per il canale del calcio SERCA 2 [2, 4]. Tale mutazione è responsabile di diverse alterazioni della coesione e della differenziazione cheratinocitaria [2]. La malattia di Darier può avere diverse presentazioni, tra cui la forma lineare-segmentale-emisomatica, rara variante determinata da un mosaicismo genetico.

Si presenta il caso di un paziente affetto da una forma di Darier emisomatica segmentale localizzata lungo il decorso delle linee di Blaschko.

## Caso clinico

Un uomo di 63 anni, caucasico, si è sottoposto a visita dermatologica per comparsa, 8 anni prima, di eruzione cutanea caratterizzata da peggioramento nei mesi estivi.

In anamnesi il paziente presentava ipertensione arteriosa, polimialgia reumatica, diabete mellito tipo 2, HCV, esiti di tiroidectomia totale per gozzo multinodulare, pregressa termoablazione epatica per HCC, colecistectomia, prostatectomia per adenocarcinoma prostatico, asportazione cisti ossea mandibolare ed asportazione carcinoma basocellulare alla gamba destra.

All'esame obiettivo erano presenti papule follicolari eritemato-brunastre, con distribuzione metamERICA-emisomatica destra in regione toraco-addominale e dorsale, in particolare tali lesioni seguivano il decorso delle linee di Blaschko (Figura 1). Il paziente è stato sottoposto a biopsia cutanea per esame istologico che ha rivelato la presenza di acantolisi sovrabasale associata ad alterata maturazione dei cheratinociti ed ipercheratosi compatta dello strato corneo (Figura 2).

Sulla base delle caratteristiche cliniche ed istologiche è stata posta diagnosi di malattia di Darier. A causa dell'epatopatia è risultato impossibile effettuare terapie sistemiche che avrebbero potuto risultare efficaci nei confronti della patologia. Per tale motivo è stato impostato un trattamento con corticosteroidi topico e tazarotene 0.1% che ha portato a parziale miglioramento del quadro clinico.

## Discussione

La malattia di Darier è determinata dalla mutazione del gene ATP2A2 localizzato a livello del cromosoma 12q23-24. Tale gene codifica per il canale SERCA 2 situato a livello del reticolo endoplasmatico e deputato alla regolazione del livello intracellulare di calcio. Più in dettaglio, SERCA 2 è una Ca<sup>2+</sup>-ATP-asi che trasporta il calcio dal citosol al lume del reticolo endoplasmatico [2]. Esistono 3 isoforme di tale canale: SERCA 2a localizzato a livello dei cheratinociti, dei fibroblasti, dei cardiomiociti, delle cellule muscolari scheletriche, delle cellule epiteliali pancreatiche e delle cellule del Purkinje. SERCA 2b situato sui cheratinociti e sui fibroblasti e SERCA 2c presente sulle cellule epiteliali, mesenchimali, sui monociti e sulle cellule della linea emopoietica [2].

Il calcio è di fondamentale importanza per la differenziazione cellulare e per la coesione dei cheratinociti, per questo motivo la mutazione determina acantolisi soprabasale, discheratosi ed ipercheratosi [2]. Finora sono state scoperte circa 130 diverse mutazioni a carico del gene ATP2A2 responsabili della genesi della malattia, la maggior parte delle quali sono mutazioni missenso, inserzioni o delezioni di basi, alterazioni a carico dello *splicing* o codoni di stop prematuri [2]. Non vi è un chiaro rapporto tra fenotipo clinico e genotipo della mutazione, tuttavia in molti casi le mutazioni missenso si sono rivelate responsabili di una forma più grave di malattia [2].

La malattia di Darier insorge tipicamente prima dei 20 anni, con picco intorno alla pubertà [1].

Clinicamente le lesioni elementari sono rappresentate da papule ipercheratose di colorito roseo o rosso-brunastro, pruriginose e spesso confluenti in placche [1].

Molto spesso queste manifestazioni provocano grande disagio nel paziente a causa del loro aspetto e dell'odore sgradevole che talvolta emanano. Le lesioni sono localizzate a livello delle zone seborroiche del volto (cuoio capelluto, regione retro auricolare e temporale), al collo, al tronco e alle grandi pieghe.

È possibile la comparsa di un'ipercheratosi palmo-plantare e nel 70% dei casi vi è interessamento ungueale con ispessimento della lamina, comparsa di bande longitudinali alternate rosse e bianche ed ipercheratosi subungueale. Nel 20% dei pazienti si può inoltre osservare coinvolgimento delle mucose [1].

Sono 6 le principali espressioni fenotipiche cutanee: localizzata, zosteriforme, lineare, segmentale, unilaterale, amartoma epidermico acantolitico discheratosico [1]. Le forme lineare e segmentale sono estremamente rare e si ritiene derivino da un mosaicismismo genetico [1].

Si caratterizzano per la localizzazione delle lesioni confinate ad una limitata area corporea ed è possibile la mancanza di manifestazioni che si associano tipicamente alla forma classica della malattia. In generale sono state attualmente riconosciute 2 forme di mosaicismismo genetico, denominate di tipo 1 e di tipo 2. Il mosaicismismo di tipo 1, causato da una mutazione somatica eterozigote avvenuta presumibilmente nel periodo precoce dell'embriogenesi, è caratterizzato da un punto di vista fenotipico, dalla presenza di lesioni a distribuzione lineare, spesso unilaterali e disposte lungo il decorso delle linee di Blaschko, in assenza di ulteriori manifestazioni di malattia [5-6]. Il mosaicismismo di tipo 2 sembra invece determinato da una perdita di eterozigosi per tali mutazioni ed è contraddistinta da un *background* di malattia di Darier variante classica, in cui si inseriscono aree localizzate di maggiore gravità [5-6]. Il paziente da noi esaminato presentava solamente lesioni a distribuzione metamerica-emisomatica, senza altri segni di malattia, per tale motivo può essere classificato come una distribuzione localizzata di tipo 1. In aggiunta, le forme segmentali di malattia non appaiono associate ad alterazioni ungueali e i pazienti affetti solitamente non mostrano familiarità per malattia, come nel caso del nostro paziente [5-6].

La patologia è esacerbata da diversi fattori come l'esposizione ai raggi UVB, gli stress meccanici, il sudore e la scarsa igiene personale [1].

Attualmente si ritiene che le lesioni cutanee siano associate a manifestazioni a carico di diversi organi ed apparati, in particolare a disturbi neuropsichiatrici (ritardo mentale, schizofrenia, epilessia, depressione, disturbo bipolare), tiroidei, polmonari, corneali e genito-urinari. Questa ipotesi è stata confermata dal fatto che i canali del calcio SERCA 2 mutati sono presenti, oltre che nei cheratinociti, anche a livello di numerose altre cellule corporee [1-2].

L'evoluzione è cronica, con peggioramento nel periodo estivo. Le principali complicazioni sono rappresentate dalle sovrainfezioni virali, batteriche e/o micotiche. La diagnosi di certezza è istologica, con il riscontro di acantolisi soprabasale, ipercheratosi e discheratosi (alterata maturazione dei cheratinociti) con formazione dei caratteristici "corpi rotondi".

Entrano in diagnosi differenziale numerose condizioni patologiche come la malattia di Hailey-Hailey, la malattia di Grover ed il discheratoma verrucoso [1].

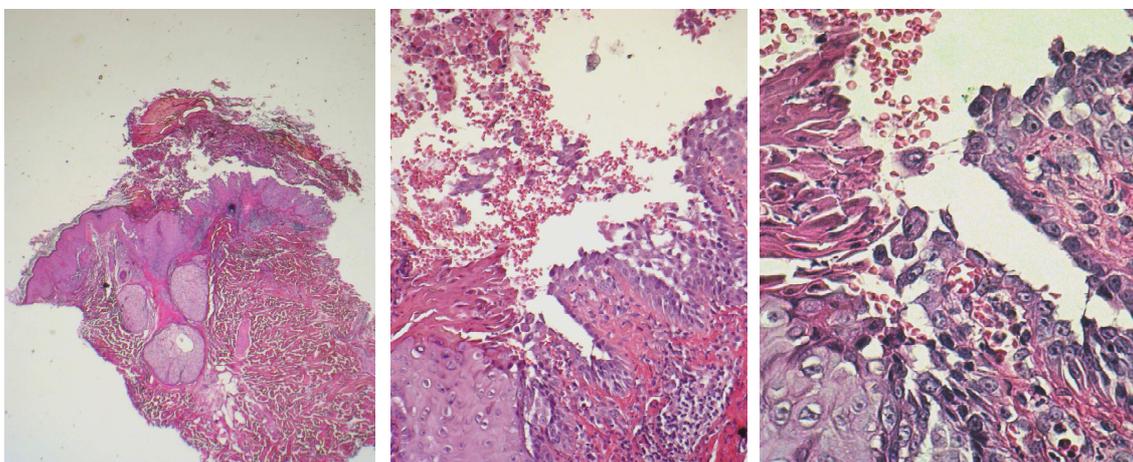
Dal punto di vista terapeutico le forme blande non richiedono alcun trattamento, o solamente l'applicazione locale di creme emollienti, mentre le forme gravi devono essere trattate con retinoidi o ciclosporina per via sistemica [1]. Il nostro paziente ha ricevuto parziale beneficio dal trattamento con corticosteroidi topici e tazarotene 0.1%.

In conclusione abbiamo presentato un paziente affetto da malattia di Darier nella sua rara forma emisomatica-segmentale, ed in particolare con mosaicismismo di tipo 1.

**Tabelle e figure**



**Figura 1. Papule follicolari eritematoso-brunastre con distribuzione metamERICA-EMISOMATICA destra in regione toraco-addominale e dorsale.**



**Figura 2. Acantholisi sovrabasale con discheratosi (Ematossilina-eosina, ingrandimento 4x, figura a sinistra). I cheratinociti discheratosici sono presenti all'interno degli spazi acantolitici (Ematossilina-eosina, ingrandimento 40x, figura centrale). Il corneo appare caratterizzato da ipercheratosi compatta (Ematossilina-eosina, ingrandimento 80x, figura a destra).**

**Bibliografia**

1. Saurat JH, Grosshans E. Difetti intrinseci dell'adesione intercheratinocitaria. In: Dermatologia e malattia sessualmente trasmesse, *Elsevier*, Paris 2004.
2. Savignac M, Edir A, Simon M et al. Darier disease: A disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; in press.
3. Shi BJ, Feng J, Ma CC et al. Novel mutations of the ATP2A2 gene in two families with Darier's disease. *Arch Dermatol Res* 2009;301:27-30.
4. Buteica E, Burada F, Stoicescu I et al. Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2007;48(4):423-426.
5. Sanderson EA, Killoran CE, Pedvis-Leftick A et al. Localized Darier's disease in a Blaschkoid distribution: two cases of phenotypic mosaicism and a review of mosaic Darier's disease. *J Dermatol* 2007;34(11):761-764.
6. Gilaberte M, Puig L, Vidal D et al. Acantholytic dyskeratotic naevi following Blaschko's lines: a mosaic form of Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):196-199.