

Segmentalna postać choroby Dariera – opis przypadku

Segmental Darier's disease – case report

Anna Erkiert-Polguj¹, Anastazy Omulecki², Elżbieta Waszczykowska¹

¹Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

²Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 34–37

Streszczenie

W pracy opisano 54-letnią kobietę, u której od 4 lat występują na prawej przedniej połowie tułowia brązowe hiperkeratotyczne grudki. Morfologia wykwitów i obraz histopatologiczny (ogniskowa akantoliza i dyskeratoza) pozwoliły na rozpoznanie segmentalnej postaci choroby Dariera. Podano dane piśmiennictwa dotyczące jej patogenezы i omówiono możliwości terapeutyczne. Przypadek przedstawiono ze względu na szczególnie rzadkie występowanie i związane z tym trudności diagnostyczne.

Słowa kluczowe: choroba Dariera, postać segmentalna, ogniskowa akantoliza, dyskeratoza.

Abstract

A 54-year-old woman with brown, hyperkeratotic papules on the right, anterior part of her trunk for 4 years is described. Diagnosis of segmental Darier's disease was based on clinical manifestation and histological findings (focal acantholysis and dyskeratosis). Literature data of pathogenesis and therapeutic options are also described. This case report is presented because of the rarity and diagnostic problems of segmental Darier's disease.

Key words: Darier's disease, segmental Darier's disease, focal acantholysis, dyskeratosis.

Wprowadzenie

Choroba Dariera (rogowacenie mieszkowe dyskeratyczne – łac. *keratosis follicularis*) jest rzadkim schorzeniem, pojawiającym się u 4 osób na 1 mln w ciągu 10 lat. Typowe zmiany to grudki szorstkie, o zrogowaciałej powierzchni, koloru skóry bądź barwy żółto-brązowej lub brązowej [1]. Średnica pojedynczej zmiany wynosi od jednego do kilku mm. Grudki mogą zlewać się ze sobą w większe ogniska o brodawkowatej strukturze. Typowe umiejscowienie zmian to okolice łojotokowe (skóra owłosiona głowy, skronie, fałdy nosowo-policzkowe, okolica nadobojczykowo-mostkowa, międzyłopatkowa i przykręgosłupowa). Ponadto zmiany mogą pojawiać się w zgięciach i fałdach skórnych, gdzie występuje skłonność do maceracji, sączenia i nadkażeń bakteryjnych [1, 2]. Na grzbietach rąk mogą przypominać brodawki płaskie. Patognomoniczne dla choroby Dariera są drobne, punktowe, nieco zagłębione ogniska rogowacenia na dłoniach i podeszwach, stanowiące ubytki w ujściach gruczołów potowych dłoni i stóp [2, 3].

Potwierdzeniem rozpoznania choroby jest badanie histopatologiczne, w którym obserwuje się ogniskową akantolizę oraz dyskeratozę w postaci ciałek okrągłych (ang. *corps ronds*) i ziarenek (ang. *grains*) [4].

Choroba nie daje objawów podmiotowych, niekiedy może jej towarzyszyć świąd. U niektórych pacjentów odnotowuje się pogorszenie stanu skóry w okresie letnim, co wiąże się z wysoką temperaturą i większą wilgotnością. Ponadto czynnikami pogarszającymi mogą być światło słoneczne, urazy, fenol, chlorek etylu w sprayu czy preparaty litu [5].

Choroba Dariera może przebiegać w kilku odmianach klinicznych, tj. klasycznej, przyrostej, pęcherzykowo-pęcherzowej oraz zlokalizowanej/segmentalnej [3]. Poza tym klasyfikacje uwzględniają inne formy tej choroby, związane z hipopigmentacją, rogowaciejącą, zaskórnikową, krwotoczną i akralną [5, 6]. Burge i Wilkinson zaproponowali podział ze względu na dystrybucję zmian skórnych – ze zmianami w okolicach łojotokowych z mniejszym zajęciem zgięć stawowych, postać obejmującą głównie zgię-

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Erkiert-Polguj, Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 79 81, e-mail: aerkier@wp.pl

cia z mniejszym zajęciem innych okolic, znamionową z jednostronnym układem wykwitów, przypominającym półpasiec, akralną – obejmującą wyłącznie dłonie i/lub stopy [7].

Segmentalną postać choroby Dariera pierwszy opisał Kreibich w 1906 r. [8]. W Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod obserwacją pozostaje pacjentka, której zmiany odpowiadają zlokalizowanej/segmentalnej postaci choroby Dariera. W związku z rzadkim występowaniem nieklasycznych postaci choroby i trudnościami diagnostycznymi przedstawiono ten przypadek.

Opis przypadku

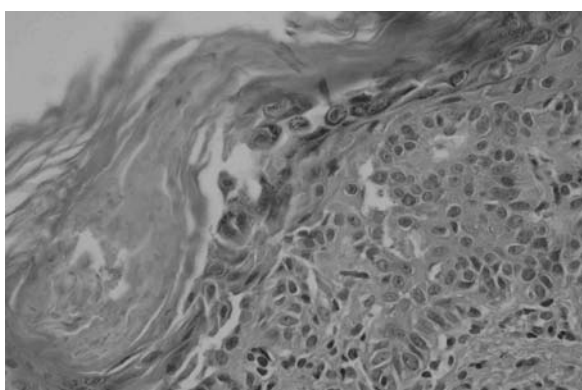
Chora, lat 54, zgłosiła się w październiku 2006 r. do poradni dermatologicznej z powodu jednostronnie ułożonych zmian skórnych, dotyczących przedniej powierzchni tułowia po stronie prawej. Zmiany pojawiły się w lipcu 2006 r. i nie sprawiały dolegliwości podmiotowych. Wysiewy pojedynczych wykwitów o podobnej morfologii, ale o mniejszym nasileniu, pacjentka obserwowała u siebie od 4 lat. Dotychczasowe zmiany pojawiały się okresowo i samoistnie ustępowały. Chora nie zauważyła wpływu czynników zewnętrznych zarówno na ich powstawanie, jak i ustępowanie. Od kilkunastu lat z powodu choroby niedokrwiennej serca przyjmowała preparaty metoprololu i trimetazydyny. W rodzinie pacjentki zarówno u 2 dzieci, rodziców, jak i siostry nie obserwowano zmian skórnych o podobnej morfologii.

W badaniu dermatologicznym stwierdzono brunatne grudki o średnicy ok. 3 mm, o nierównej hiperkeratotycznej powierzchni. Były one rozsiane na przedniej, prawej stronie tułowia. Linia środkowa ciała stanowiła granicę ich lokalizacji (ryc. 1). Błony śluzowe oraz płytki paznokci nie wykazywały zmian chorobowych. W wykonanych podstawowych badaniach laboratoryjnych poza podwyższonym OB (77/godz.) nie odnotowano istotnych odchyleń. W badaniu histopatologicznym pobranym ze zmian chorobowych obserwowano akantolizę ogniskową w naskórku oraz powierzchownie ułożone komórki dyskeratyczne (ang. *corps ronds*) (ryc. 2). Istnienie powyższych zmian pozwoliło na rozpoznanie postaci segmentalnej choroby Dariera.

W różnicowaniu brano pod uwagę przede wszystkim chorobę Grovera (ang. *persistent acantholytic dermatosis*), głównie ze względu na podobieństwo obrazu histopatologicznego, w którym stwierdza się również akantolizę i dyskeratozę, ale z towarzyszącym im obrzękiem gąbczastym (ang. *spongiosis*). Choroba ta jednak częściej dotyczy mężczyzn, głównie w wieku starszym. Inna jest zarówno morfologia, jak i dystrybucja wykwitów. Należy również zwrócić uwagę na różnicowanie z pokrzywką barwnikową, w której zmiany chorobowe mogą występować w postaci plamek bądź grudek, ale charakteryzują się dodatkowym objawem Dariera. Choroby te odróżnia badanie



Ryc. 1. Zmiany o typie hiperkeratotycznych grudek dotyczące przedniej prawej części tułowia



Ryc. 2. Badanie histopatologiczne – obecność akantolitycznych szczelin na całej grubości naskórka oraz cechy dyskeratozy w postaci *corp ronds* i *grains* (H+E, pow. 400×)

histopatologiczne, w którym w pokrzywce barwnikowej obserwuje się nacieki z komórek tucznych.

Omówienie

Chociaż choroba Dariera jest uwarunkowana genetycznie, to jej zlokalizowana postać nie występuje rodzinie. Z przeglądu literatury dokonanego przez O'Malleya i wsp. wynika, że w postaci zlokalizowanej zmiany najczęściej dotyczą tułowia (40%) i kończyn (30%), najrzadziej głowy (5%), sromu (5%) i twarzy (2%). W części przypadków układają się zgodnie z liniami Blaschko [9]. Segmentalna choroba Dariera jest utożsamiana z *acantholytic dyskeratotic epidermal naevus*. Znamię, podobnie jak zmiany w *keratosis follicularis*, może nasilać się i zmniejszać [1, 10].

Maj i wsp. [3] przedstawili pacjenta ze znacznie bardziej rozszanymi zmianami w porównaniu z prezentowanym powyżej przypadkiem, ponieważ zajmowały one lewą kończynę dolną, lewą stronę tułowia i lewą część czoła. Sakuntabhai i wsp. [11] opisali przypadek chorej, u której zmiany

rozwickały się na przestrzeni ponad 30 lat, zajmując prawą stronę tułowia, prawą kończynę górną i dolną oraz prawą część czoła, a także pacjenta, u którego również długo rozwijające się zmiany zajęły prawą stronę tułowia i prawe udo. Te przypadki autorzy objęli nazwą *acantholytic dyskeratotic naevi*. W porównaniu z cytowanymi przypadkami u prezentowanej chorej zmiany rozpoczęły się w znacznie późniejszym wieku.

W patogenezie choroby Dariera główną rolę odgrywa genetycznie uwarunkowane zaburzenie przezbłonowego transportu wapnia, które prowadzi do mechanicznego i czynnościowego uszkodzenia desmosomów, upośledzenia przylegania korneocytów i ich akantolizy. Geny warunkujące chorobę Dariera cechują się dużą penetracją, a *locus* genu zlokalizowano na chromosomie 12, w zakresie prążków q23-q24.1 [5, 12].

Najnowsze badania dowodzą, iż wystąpienie choroby wiąże się z mutacjami genu ATP2A2, kodującego białko SERCA2, będące w istocie zależną od ATP pompą wapniową [3]. W badaniach *in vitro* wykazano, że w następstwie zaburzeń metabolicznych korneocyty uzyskane od pacjentów z chorobą Dariera wydzielają do podłoża substancje, które aktywują akantolizę komórek naskórka zarówno u osób zdrowych, jak i z chorobą Dariera [5, 13–15]. Wykazano także, iż u myszy z heterozygotyczną mutacją zerową dotyczącą genu SERCA 2 – *knockout* dochodziło do rozwoju raków przewodu pokarmowego, błon śluzowych i skóry [16].

Na podstawie obrazu klinicznego wyodrębniono 2 podtypy zlokalizowanej postaci *dyskeratosis follicularis*. W typie 1. poza segmentalnie występującymi zmianami skóra jest całkowicie prawidłowa, a w typie 2. niezwykle rzadko obserwowanym zmianom rozsianym towarzyszą jednostronnie układające się ogniska o morfologii odpowiadającej typowi 1. [3].

Prezentowany przez autorów pracy przypadek należy do typu 1., występującego u osób, u których doszło do postzygotycznej mutacji genu ATP2A2. U pacjentów z tym typem skóra poza obszarem zmian jest klinicznie i genetycznie prawidłowa. Uważa się, że jeśli mutacja obecna jest również w komórkach linii germinalnej, to u potomstwa obecne będą cechy zwykłej, niesegmentalnej postaci choroby Dariera [8]. W pracy Wady i wsp. wykazano, iż u badanego przez nich pacjenta występowała mutacja 160A do G, co skutkuje zastąpieniem izoleucyny walina. Mutację stwierdzono jedynie w skórze zmienionej. Nie obserwowano jej w skórze zdrowej ani obwodowych limfocytach [15].

Występowanie typu 2. tłumaczy się obecnością mutacji w linii zarodkowej, która powoduje wystąpienie rozlanej niesegmentalnej postaci choroby Dariera. Ponadto obecna dodatkowa mutacja postzygotyczna, pojawiająca się we wczesnym okresie rozwoju i doprowadzająca do utraty heterozygotyczności w określonym segmencie, powoduje powstanie homozygotycznej lub hemizygotycznej mutacji. Tłumaczy to wystąpienie większego nasile-

nia zmian w określonym segmencie – ang. *twin spot phenomenon* [8].

Przebieg kliniczny choroby Dariera jest przewlekły. Jedyną grupą leków, która ułatwia chorym w ciężkim stanie egzystencję i przynosi okresową poprawę, są retinoidy. Miejscowo stosuje się kremy zawierające steroidy, retinoidy, środki keratolityczne i antybiotyki. Opisywano także korzystne działanie maści z takrolimusem [17] oraz 1-procentowym fluorouracylem [18]. Pomocniczo stosuje się emolienty. W niektórych przypadkach proponuje się pacjentom, szczególnie ze zmianami dotyczącymi zgięć stawowych lub z formą przerostą, wykorzystanie technik chirurgicznych lub usunięcie zmian za pomocą dermabrazji lub laseroterapii [5, 6]. Stosowanie leków doustnych w postaci zlokalizowanej może budzić pewne zastrzeżenia. W pracy O'Malleya 38% pacjentów dobrze reagowało na miejscowe leczenie preparatami tretinoiny [9]. Również Sakuntabhai i wsp. stosowali u chorego tę metodę leczenia, jednak uzyskali tylko częściową poprawę stanu skóry [11]. Opisywana w pracy pacjentka stosowała również pochodne witaminy A miejscowo, nie uzyskano jednak zdecydowanej poprawy zmian skórnych.

Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Dermatologia. Gliski W, Wolska H, Zaborowski P (red. wyd. pol.) Czelej, Lublin 2002; 694-6, 1322.
- Zalewska-Janowska A, Sysa-Jędrzejowska A. Obraz kliniczny choroby Dariera – wskazówki diagnostyczne na podstawie przypadków własnych. Dermatol Klin 2004; 6: 17-21.
- Maj J, Cisto M, Wąsik-Kuprianowicz A i wsp. Zlokalizowana postać choroby Dariera typu 1. Pol Mer Lek 2004; 16: 568-70.
- Weedon D, Strutton G. Skin Pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh 2002; 296-7.
- Sehgal VN, Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. Int J Dermatol 2005; 44: 184-92.
- Aliagaoglu C, Atasoy M, Anadolu R, Ismail Engin R. Comedonal, cornifying and hypertrophic Darier's disease in the same patient: a Darier combination. J Dermatol 2006; 33: 477-80.
- Burge S, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 40-50.
- 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.
- O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier disease. Implications for genetic studies. Arch Dermatol 1997; 133: 1134-8.
- Atherton DJ, Moss C. Nevi and other development defects. In: Rook's textbook of dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). 7th ed. Blackwell Science; 15, 23-24.
- Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier's disease. Nat Genet 1999; 21: 271-7.
- Craddock N, Dawson E, Burge S, et al. The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24.1. Hum Mol Genet 1993; 2: 1941-3.

13. Burge SM, Cederholm-Williams SA, Garrod DR, Ryan TJ. Cell adhesion in Hailey-Hailey disease and Darier's disease: immunocytological and explant-tissue-culture-studies. *Br J Dermatol* 1995; 125: 426-35.
14. Lange M, Roszkiewicz J, Niedożytko B. Choroba Dariera, rogowacenie mieszkowe dyskeratocyczne – studium kliniczne. *Przeegl Dermatol* 2006; 93: 529-34.
15. Wada T, Shirakata Y, Takahashi H, et al. A Japanese case segmental Darier's disease caused by mosaicism for ATP2A2 mutaton. *Br J Dermatol* 2003; 149: 185-8.
16. Liu LH, Boivin GP, Prasad V, et al. Squamous cell tumour in mice heterozygous for a null allele of ATP2A2, encoding SERCA2 ATPase isoform 2 Ca²⁺ pump. *J Biol Chem* 2001; 276: 26737-9.
17. Rubegni P, Poggiali S, Sbrano P, et al. A case of Darier 's disease succesfully treated with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 20: 84-7.
18. Knulst AC, de LA Faille HB, Van Volten WA. Topical 5-fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995; 133: 463-6.