

DISKERATOZA FOLICULARĂ – BOALA DARIER. PREZENTARE DE CAZ

FOLLICULAR DYSKERATOSIS - DARIER DISEASE. CASE REPORT

LIDIA BUJOREAN *, IOANA LUP*, KATALIN SILAGHI*, VLAD IONUȚ SUCIU*,
JENŐ RÓBERT BARTHA**, SILVIU MORARIU*

Rezumat

Boala Darier este o genodermatoză cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin tulburări de keratinizare cu localizare principală la nivelul foliculului pilos. Afecțiunea este rară, având o incidență de 1 : 30.000 – 1: 100.000. Anomalia genetică constă într-o structură patologică a keratinei din partea citoplasmatică a desmozomilor și a citokinelor. Joncțiunea desmozom-filamente de keratină este friabilă și instabilă.

Pacienta în vârstă de 63 ani prezintă de 47 de ani papule unele confluate în placarde acoperite cu dopuri hiperkeratozice de culoare galben-brună, localizate la nivelul scalpului, frunții, toracelui posterior, gambelor bilateral, fața dorsală a mâinilor și modificări unghiale.

La examenul histopatologic s-a evidențiat diskeratoză și acantoliză suprabazală.

Cuvinte cheie: diskeratoza foliculară, aspecte clinice histopatologice, prognostic.

Intrat în redacție: 14.10.2014

Acceptat: 9.12.2014

Summary

Darier's disease is an autosomal dominant transmitted genodermatosis characterized by keratinization disorders with main location to the hair follicle. The condition is rare, with an incidence of 1: 30,000 to 1: 100,000. Genetic anomaly consists of a pathological structure of the desmosomes and cytokines cytoplasmic keratin. Desmosomes - keratin filaments junction is friable and unstable.

The patient aged 63 years has for 47 years papules and some covered with plugs in yellow-brown hyperkeratotic corks, located in the scalp, forehead, chest, bilaterally shins, back hands and nail changes.

The histopathological examination evidenced dyskeratosis and suprabasal acantolysis.

Key words: follicular dyskeratosis, clinical histopathological aspects, prognosis.

Received: 14.10.2014

Accepted: 9.12.2014

Introducere

Boala Darier este o afecțiune genetică cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin tulburări de keratinizare cu localizare

Introduction

Darier's disease is a genetic disorder with autosomal dominant disorder characterized by keratinization with main location to the hair

* Clinica Dermato-Venerologie - Spitalul Clinic Județean Mureș.
Dermatology Clinic - Mures County Clinic Hospital.

** Serviciul Anatomie Patologică - Spitalul Clinic Județean Mureș.
Anatomo-Pathology Department - Mures County Clinic Hospital.

principală la nivelul foliculului pilos. Gena patogenă ATP2A2 este localizată pe cromozomul 12, aproape de locusul 12q-23q-24, care codifică enzima SERCA2-ATPaza cu rol în homeostazia calciului, provocând ulterior tulburări ale keratinizării, prin alterarea legăturii tonofilament-desmozom.[1,2,3] Leziunea elementară este papula keratozică, ușor proeminentă, aspră la palpare, de culoare brună, pruriginoasă, dispusă la nivelul orificiului pilosebaceu, interfolicular precum și la nivelul mucoaselor [1,2,3] Distribuția leziunilor corespunde zonelor seboreice: toracele antero-posterior, urechile, șanțurile nasogeniene, fruntea, scalpul, axila, regiunea inghinală. Palmo-plantar poate simula o keratodermie punctată așa numită *acrokeratozis verruciformis Hopf* [2,4,5]. La nivelul unghiilor pot să apară striuri longitudinale albe sau maronii, cu despicare în partea liberă a unghiei în „formă de V”, keratoză subunghială sau koilonikie, rar onicodistrofie totală.[1,2] Afectarea mucoasei poate fi prezentă la nivelul palatului dur, gingival, fața internă a obrajilor, mucoasa esofagiană și anală.[1,2,5]

Boala debutează de obicei în prima sau a doua decadă de viață, evoluează toată viața, cu o incidență ușor crescută la bărbați.[2,3]

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 63 de ani, din mediul rural se prezintă cu papule, unele confluate în placarde, localizate la nivelul frunții și scalpului, pe zonele de extensie ale membrelor, fețele dorsale ale mâinilor și pe toracele posterior. Boala actuală a debutat la vârsta de 16 ani, prezentând câteva leziuni focale localizate pe fețele dorsale ale mâinilor. Pe parcurs, leziunile s-au extins la nivelul extremității cefalice, pe trunchi și membre, respectând mucoasele.

Antecedentele heredocolaterale: Părinții și cei trei frați ai pacientei nu prezintă boala, iar dintre cei patru copii, o fiică a fost diagnosticată cu aceeași boală la vârsta de 15 ani.

Antecedente personale patologice: osteoporoză postmenopauză, hipotiroidie, cardiopatie ischemică, dislipidemie mixtă, colecistectomie.

Examenul clinicobiectiv evidențiază o pacientă afebrilă, echilibrată hemodinamic, hiperstenică; sistemul osteo-articular integru, mobil, dureros la mobilizarea activă și pasivă a articulației coxo-femorale bilateral, cicatrice postcolecistectomie, fără alte modificări patologice.

follicle. ATP2A2 pathogenic gene is located on chromosome 12, near the locus of the 12q-23q-24, which encodes SERCA2-ATPase enzyme involved in calcium homeostasis causing subsequently keratinization disorders by altering the tonofilament-desmosomes link. [1,2,3] The elementary lesion is the keratosis papule slightly protruding, rough to the touch, brown, itchy, ordered at the pilosebaceous, interfollicular and mucosal opening. [1,2,3] Lesions distribution corresponds seborrhic areas: anterior-posterior chest, ears noses grooves, forehead, scalp, armpits, inguinal region. **Palm plantar** can simulate dotted keratoderma a so-called *acrokeratozis verruciformis Hopf* [2,4,5]. On nail may appear white or brown longitudinal streaks, with splitting in the free „V-shaped” nail, under the nail keratosis or koiloniky and rarely total onicodistrofy. [1,2] Affecting lining mucosa may be present in the hard **palate** gingival, front of cheeks, esophageal and anal mucosa. [1,2,5]

The disease usually begins in the first or second decade of life, all life evolves with a slightly higher incidence in males.[2,3]

Clinical case

Patient aged 63 years, rural, present with papules, some **conflu** in plaques located in the forehead and scalp, on areas extension of limbs, back hands sides and the upper back. Current disease started at the age of 16, presenting some focal lesions located on the back hand sides. On the way, lesions have spread to the cephalic extremity, trunk and limbs, respecting mucous.

Family history: parents and the three brothers' patient do not have the disease, and of four children, a daughter was diagnosed with the same disease at age 15.

Personal history pathological: postmenopausal osteoporosis, hypothyroidism, coronary heart disease, mixed dyslipidaemia, cholecystectomy.

The physical examination reveals an a febrile patient, balanced hemodynamic, hiperstenic; osteo-articular integrity, mobile, painfully at the active and passive mobilization of the bilateral hip-femoral joint, post colecistectomy scar, no other pathological changes.

Highlights local examination disseminated papules, some confluent in posters, located on



Fig. 1. Aspect clinic: fața anterioară a gambei stângi
Fig. 1. Clinical aspect: the front left leg

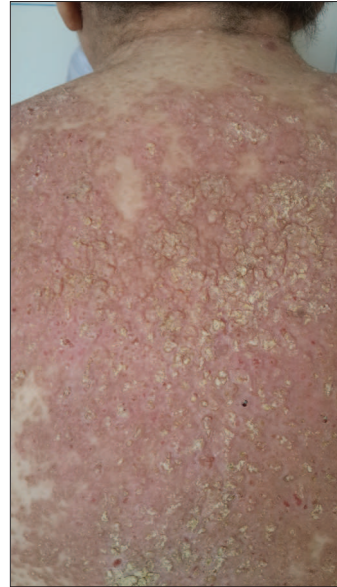


Fig. 2. Aspect clinic: torace posterior
Fig. 2. Clinical aspect: posterior chest



Fig. 3. Aspect clinic: modificări unghiale
Fig. 3. Clinical aspect: nail changes

Examenul local evidențiază papule diseminate, unele confluențe în placarde, localizate la nivelul scalpului, feței, gâtului, pe zonele de extensie ale membrilor, toracelui antero-posterior, acoperite cu dopuri hiperkeratozice de culoare galben brună, foarte aderente, care la detașare lasă o mică ulcerăție dureroasă, însoțite de prurit și durere locală. Leziunile unghiale ale membrilor superioare sunt reprezentate de striuri longitudinale albe și maronii, despicarea marginii libere a unghiei în „formă de V” iar la nivelul membrilor inferioare prezintă keratoză subunghială.

Examenul histopatologic evidențiază: diskeratoză cu formare de corpi rotunzi (fig. 5) și

the scalp, face, neck, limb extension on areas, anterior-posterior chest, covered with yellowish brown hyperkeratotic plugs, very tight, which leaves at detachment a small painful ulceration, accompanied by itching and local pain. Nail lesions of the upper limb are represented by white and brown longitudinal grooves, splitting the free edge of the nail in the „V-shaped” and the lower limbs presents under the nail keratosis.

Histopathological examination reveals: dyskeratosis with round body formation (Figure 5) and grains eosinophilia (fig. 6), acantolysis supra basal with an over cleavage supra basal and gaps formation which shows a proliferation of papillae with villous appearance bounded by a

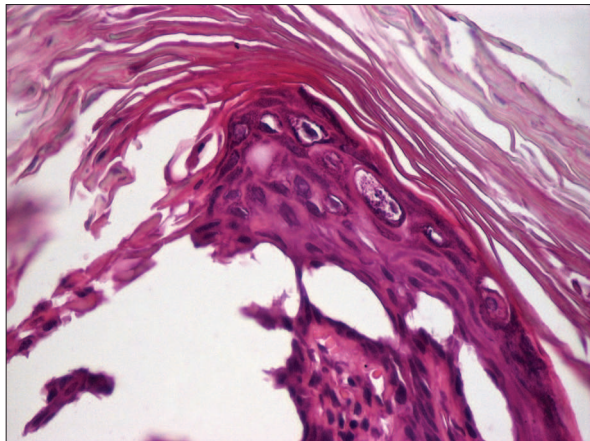


Fig. 4. Corpi rotunzi în colorație Hematoxilină eozină
Fig. 4. Round bodies in eosin Hematoxylin staining

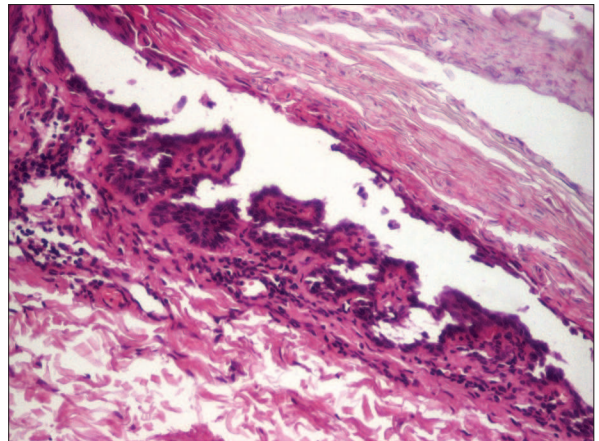


Fig. 5. Lacune cu villi în colorație Hematoxilină eozină
Fig. 5. Gaps with villi in eosin Hematoxylin staining

grăunți eozinofilici (fig. 6), acantoliză suprabazală cu clivaj suprabazal și formarea de lacune care prezintă o proliferare de papile cu aspect vilos delimitate de un singur rând de celule bazale (fig.5, 6). Alte modificări prezente: papilomatoza, acantoză, hiperkeratoza. La nivelul dermului este prezent un infiltrat inflamator cronic. Apare keratinizarea precoce a unor celule încă din partea superficială a stratului malpighian (în special în stratul granulos) și în stratul cornos care formează corpii rotunzi sau celule cu manta, respectiv grăunții eozinofilici situați în stratul cornos și în lacune. Corpii rotunzi prezintă un nucleu central picnotic înconjurat de un halou clar, la periferie cu material diskeratotic bazofil. În unele cazuri haloul clar lipsește fiind înlocuit de un material diskeratotic eozinofil. Grăunții sunt mai puțin evidenți, asemănători celulelor parakeratozice, cu dimensiuni mai mari decât acestea, și cu nuclei alungiți înconjurați de un material diskeratotic bazofil sau eozinofil. Lacunele suprabazale conțin celule acantolitice cu keratinizare parțială. Proiecțiile vilozite secționare în plan transvers pot apărea ca structuri dermale rotunjite.

Din examenul paraclinic: Hematii: 3.790.000/mm³, Chol: 251 mg/dl; Trig: 200 mg/dl, GGT: 41 U/I în rest în limite normale.

Prin corelarea tabloului clinic și al examenului histopatologic am stabilit diagnosticul de boală Darier.

Tratament sistemic cu: antiinflamatoare nesteroidiene (Piroxicam), antialgice (Alindor) și

single row of basal cells (fig. 5,6). Other changes present: papillomatosis, acanthosis, hyperkeratosis. In dermis is currently a chronic inflammatory infiltrate. It appears early keratinization of the superficial cells from the malpighian layer (especially the stratum granulosum) and the horny layer forming round bodies or jacketed cells or eosinophil grains located in the stratum corneum and gaps. Round bodies shows a pyknotic central core surrounded by a clear halo on the periphery of basophil diskeratotic material. In some cases the clear halo is lacking and being replaced by a diskeratotic eosinophilic material. Grains are less obvious, like parakeratosis cells, with larger dimension than these, and with elongated nucleus surrounded by basophilic or eosinophilic dyskeratosis material. Supra basal gaps contain acantolitic cells with partial keratinization. Villous projections sectioned transversely may appear as rounded dermal structures.

From laboratory tests: red blood cells: 3,790,000/mm³, Chol: 251 mg/dl; Trig: 200 mg/dl, GGT 41 U/I and otherwise normal.

By clinical and histopathological correlation we diagnose the Darier disease.

Systemic treatment with: NSAIDs (piroxicam), analgesics (Alindor) and antihistamines (levocetirizine dihydrochloride); local treatment: dermic corticosteroid (betamethasone dipropionate), keratolytic (salicylic Vaseline 10%), epithelialised (ointment Scharpy), cicatrizing (Cicaderm) and topical retinoids (retinoic acid).

antihistaminice (Diclorhidrat de levocetirizină); tratament local cu: dermatocorticoizi (Beta-metazon dipropionat), keratolitice (Vaselină salicilată 10%), epitelizante (unguent Scharpy), cicatrizante (Cicaderm) și retinoizi topici (Acid retinoic).

În antecedente s-a inițiat tratament cu Neotigason (Acitretin) capsule 10 mg (0,5mg/kg corp/zi) sistat după 2 luni din cauza efectelor secundare (amețeli, cefalee, labilitate neuro-psihică, xeroză cutanată accentuată).

Pe perioada internării pacienta prezintă simptomele unei viroze respiratorii intercurente, observându-se extinderea leziunilor cutanate la nivelul feței și la nivelul gambelor bilateral. La externare, în urma tratamentului administrat s-a observat remiterea parțială a leziunilor. Leziunile hiperkeratozice se decapează iar micile ulceratii se epitelizează parțial.

Potrivit anamnezei, aflăm că evoluția bolii nu a fost influențată de cele patru sarcini și nu a prezentat un caracter sezonier.

Discuții

Diskeratoza foliculară este o boală genetică rară, cu transmitere autosomal dominantă, având o penetranță mai mare de 95%. Pentru diagnosticarea prenatală a bolii se poate efectua determinarea testului genetic a genei mutante ATP2A2.[1,2]

Factorii precipitanți ai bolii sunt: expunerea la radiații UVB, umiditate, traumatisme mecanice, infecții virale și bacteriene.[5,6] În cazul nostru pe perioada internării leziunile cutanate s-au extins la nivelul feței și gambelor bilateral, în urma unei viroze respiratorii intercurente.

Anuset și colaboratorii³ au obținut succes terapeutic în urma administrării de Alitretinoin, comparativ cu Acitretin. În studiul efectuat s-a inițiat tratament sistemic cu Acitretin parțial eficient și greu tolerat din cauza efectelor adverse iar după introducerea tratamentului cu Alitretinoin leziunile s-au remis după o perioadă mai scurtă de timp, fără efecte secundare semnificative. [7] Din studiul efectuat reiese eficiența net superioară a Alitretinoinului comparativ cu cea a Acitretinului. În cazul nostru nu s-a administrat Alitretinoin deoarece produsul nu se comercializează în țara noastră.

The previous treatment was initiated with Neotigason (Acitretin) 10 mg capsules (0.5mg/kg/day) stopped after two months because of side effects (dizziness, headache, neuro-psychological instability, accentuated dry skin).

During hospitalization the patient shows symptoms of an undercurrent respiratory virus observing expanding skin lesions on the face and bilateral shins level. At discharge, after the administered treatment was observed partial remission of the lesions. Hyperkeratosis' lesions are pickling and small ulceration is partly epithelialised.

According to the case history, we learn that disease progression was not affected by the four pregnancies and not submitted a season character.

Discussions

Follicular dyskeratosis is a rare genetic disease with autosomal dominant transmission, with a 95% higher penetrance. To diagnose the prenatal disease can be performed the genetic test to determine the mutated gene of ATP2A2. [1,2]

Precipitating factors of the disease are: exposure to UVB radiation, moisture, and mechanical trauma, viral and bacterial infections. [5,6] In our case during hospitalization skin lesions have spread to the face and bilateral ankle after a viral respiratory infections undercurrent.

Anuset&Co achieved therapeutic success following administration of Alitretinoin compared with Acitretin. In the study was initiated systemic treatment with Acitretin partly effective and poorly tolerated due to side effects and after the treatment with Alitretinoin lesions were resolved after a shorter period of time, without significant side effects. [7] From the study emerges superior efficiency of Alitretinoin compared with that of Acitretin. In our case Alitretinoin has been administered since the product is not marketed in our country.

Kwok and his colleagues have demonstrated the beneficial effect but limited of the oral Isotretinoin. [8]

Local treatment includes skin abrasion, shave excision or laser therapy indicated for lesions vegetating localized in intertriginous areas. [9] Conventional therapy is based on oral retinoids

Kwok și colaboratorii săi au demonstrat efectul benefic dar limitat al Isotrenoinului oral.[8]

Tratamentul local include *dermabraziunea*, *excizia shave* sau *terapia laser* indicată pentru leziunile vegetante localizate în zonele intertriginoase.[9] Terapia convențională se bazează pe retinoizi orali cu rezultate bune la 90 % din cazuri, având ca efecte benefice aplatizarea leziunilor hiperkeratozice. Pe lângă aceste avantaje ale retinoizilor sunt asociate multiple efecte adverse: uscăciunea mucoaselor, epistaxis, prurit intens, fotosensibilitate, motiv pentru care majoritatea pacienților renunță la tratament. Un alt efect secundar al retinoizilor îl reprezintă teratogenitatea, motiv pentru care este contraindicat tratamentul pe perioada sarcinii dar și după aceasta pentru o anumită perioadă de timp.[10] Asocierea retinoizilor orali cu cei topici cresc eficacitatea tratamentului. Tratamentele administrate până în prezent în boala Darier cum ar fi emolienții, corticosteroizii topici, retinoizii topici și sistemici, microdermabraziunea au rămas tratamentul de bază.[11,12,13,14]

Concluzii

Boala Darier este o boală cronică, cu pusee succesive, fără vindecare, cu tendința de extindere a leziunilor în cursul infecțiilor intercurrente și risc de transmitere genetică. Evoluția bolii nu este influențată de sarcini și nu are un caracter sezonier.

Bibliografie/Bibliography

1. Gheorghe Bucur, Dana Angela Opris- *Boli Dermatovenerice Enciclopedie Editia a II-a*.pg 106-107
2. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler- *Braun –Falco's Dermatology-Third Edition*, Springer Medizin Verlag Heilderberg 2009. pg.840-842
3. Dobozy Attila, Farkas Beatrix, Horvath Attila, Hunyadi Janos, Schneider Imre- *Bőrgyógyászat- Elektikon Kiado Es Nyomdai Szolgaltato KFT* 2001. pg 339-340
4. Karpati Sarolta, Kemeny Lajos, Remenyik Eva- *Bőrgyógyászat és venerológia Medicina Konyvkiado Z.R.T. Budapest* 2013. pg.685-687
5. Klaus Wolff, Richard A. Johnson, Arturo P. Saavedra-*Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology- Seventh Edition* pg. 89- 91
6. Virgil Pătrașcu –*Boli Dermatologice și infecții sexual-transmisibile Ediția a II-a*. pg. 362-363
7. Anuset DM, Goutorbe CM, Bernard P., Reguiai Z. -Efficacy of oral alitretinoin for the treatment of Darier disease: A case report- *J Am Acad Dermatol.* 2014.01:876
8. Hulatt L, Burge S. *Darier's disease : hopes and challenges . J R Soc Med.* 2003; 96 : 439-41.

with good results in 90% of cases, with the beneficial effects on hyperkeratotic lesions flattening. Besides these advantages of retinoids there are associated with multiple adverse effects: mucosal dryness, epistaxis, itching, photosensitivity, which is why most patients give up the treatment. Another side effect of retinoids is the teratogenicity, which is why treatment is contraindicated during pregnancy and after it for a certain period of time. [10] The association of oral retinoids with the topical ones increases the effectiveness of treatment. The treatments administered so far in Darier disease such as emollients, topical corticosteroids, topical and systemic retinoids, microdermabrasion remained the essential treatment. [11,12,13,14]

Conclusions

Darier's disease is a chronic, with relapses successive, incurable, with the increasing trend of injuries during inter-current infections and risk of genetic transmission. The disease is not influenced by pregnancies and is not seasonal.

9. Amerio P, Gobello T, Mazzanti C, Giaculli E, Ruggeri S, Sordi D, et al. *Photodynamic therapy plus topical retinoids in Darier's disease*. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2007; 4 : 36-8
10. Costenbrink JH, Cohen EB, Steijlen PM, Van De Kerkhof, PC. *Oral Contraceptives in the treatment of the Darier White disease – A case report and review of literature*. Clin Exp Dermatol. 1996, 4 : 36-8
11. Ivanyi Andras- *Bőrpatólógia- Medicina Konyvkiado Rt. Budapest 2006* pg. 32-33
12. Krakowski AC., Nguyen TA., Eichenfield LF. *Treatment of Segmental Keratosis Follicularis (Darier Disease) Using Ablative Fractional Laser Resurfacing.- Dermatol. Surg.* 2015
13. Godic A. *Darier's disease. A review of pathophysiological mechanism*. Acta Dermatoren. 2003; 12 : 119-23.
14. David Weedon: *Weedon's Skin Pathology*, 3rd Ed. 2010, pg. 267-268

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Suciu Vlad Ionuț
Email: suciu vlad ionut@yahoo.com

Correspondance address: Suciu Vlad Ionuț
Email: suciu vlad ionut@yahoo.com