

BOALA DARIER - O GENODERMATOZĂ PERSISTENTĂ CU UN IMPACT PSIHOSOCIAL MAJOR

DARIER'S DISEASE - A PERSISTENT GENODERMATOSIS WITH A MAJOR PSIHOSOCIAL IMPACT

MARIA MOGA^{*,**}, IULIA LEULESCU^{**}, IRINA POPESCU^{**}, CLAUDIA-IOANA DOGARU^{**},
EMIL CĂTĂLIN POPA ^{**}, GRIGORE BĂLAN ^{**}, MIRCEA TAMPA^{*,**},
SIMONA ROXANA GEORGESCU^{*,**}

Rezumat

Boala Darier este o genodermatoză autozomal dominantă rară cu debut în primele două decade ale vieții. Forma clasică de boală Darier este descrisă în literatură ca o erupție persistentă de papule keratozice, hiperpigmentare sau roșu-brune cu distribuție în zonele seboreice și intertriginoase. Deși severitatea patologiei este variabilă, aceasta are de obicei un parcurs cronic cu exacerbări frecvente. Prezentăm cazul unei paciente de 41 de ani cu boală Darier cu pattern tipic, afectare moderată și cu AHC de boală Darier la rudă de gradul I. Deși clinic, diagnosticul diferențial poate pune unele probleme, necesitând excluderea altor patologii cu distribuție asemănătoare, precum boala Hailey-Hailey sau boala Grover, diagnosticul morfopatologic este cel de certitudine în această situație. Subliniem provocările terapeutice, întrucât boala Darier nu prezintă tratament curativ, iar remisiunile sunt frecvente. Accentul în această prezentare se pune pe răspunsul terapeutic favorabil, în ciuda complianței reduse,

Summary

Darier disease is a rare autosomal dominant genodermatosis with onset in the first two decades of life. The classical form of Darier's disease is described in the literature as a persistent eruption of keratotic, hyperpigmented or red-brown papules with distribution in seborrheic and intertriginous areas. Although the severity of the pathology is variable, it usually has a chronic course with frequent exacerbations. We report on the case of a 41-year-old patient with Darier's disease with a typical pattern, moderate involvement and with a family medical history of Darier disease in a first-degree relative. Although clinically, the differential diagnosis can pose some problems, requiring the exclusion of other pathologies with a similar distribution, such as Hailey-Hailey disease or Grover's disease, the morphopathological diagnosis is the one of certainty in this situation. We emphasize the therapeutic challenges, since Darier's disease does not have a curative treatment, and remissions are frequent. The emphasis in this presentation is on the favorable therapeutic response, despite the low compliance, the anxious character and the

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

** Secția Dermato-venerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „dr. Victor Babeș”, București, România.
Dermato-venerology Department, Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases „Dr.Victor Babeș” Bucharest, Romania.

caracterului anxios și a deteriorării psihosociale ce au impactat viața pacientei odată cu evoluția bolii.

Cuvinte-cheie: genodermatoză, erupție persistentă, parcurs cronic, exacerbări frecvente, provocări terapeutice, deteriorare psihosocială, complianță redusă, caracter anxios.

Intrat în redacție: 19.08.2024

Acceptat: 20.09.2024

psychosocial deterioration that impacted the patient's life along with the evolution of the disease.

Key words: genodermatosis, persistent rash, chronic course, frequent exacerbations, therapeutic challenges, psychosocial deterioration, low compliance, anxious character.

Received: 19.08.2024

Accepted: 20.09.2024

Introducere

Boala Darier, cunoscută sub numeroase alte denumiri (boala Darier-White, keratoză foliculară, diskeratoză foliculară), este o genodermatoză autozomal dominantă rară al cărei debut se realizează de obicei în perioada pubertară [1][2]. Aceasta are un decurs cronic și persistent cu exacerbări induse de expunerea la soare, căldură, frecare sau infecții [1]. Cu o prevalență de 1-4 la 100 000 de persoane, patologia nu prezintă predispoziție etnică, putând afecta toate rasele și ambele sexe în mod egal [1]. Etiopatogenic, boala Darier este caracterizată de mutații la nivelul genei ATP2A2 ce rezultă în disfuncția ATP-azei intracelulare pentru calciu SERCA2 cu acumularea electrolitului în citosol [2][3]. Excesul de calciu intracelular va cauza acantoliză și apoptoză [2]. Forma clasică de boală Darier este descrisă în literatură ca o erupție persistentă de papule keratozice, hiperpigmentare sau roșu-brune cu tendință la confluaare, cu distribuție predominantă în zonele seboreice și intertriginoase [4]. Alte manifestări pot fi reprezentate de anomalii unghiale, pitting palmo-plantar și modificări ale mucoaselor [1][4]. Deoarece, ca majoritatea genodermatozelor, este o boală cu un impact psihosocial major care afectează numeroase organe și sisteme de organe, prezentând adesea exacerbări fără perioade de remisiune spontană, am ales să descriem următorul caz clinic[2]:

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 41 de ani, fumătoare (10 p.a.), din mediul urban, cunoscută cu boala

Introduction

Darier disease, known by many other names (Darier-White disease, follicular keratosis, follicular dyskeratosis), is a rare autosomal dominant genodermatosis whose onset is usually achieved during puberty [1][2]. It has a chronic and persistent course with exacerbations induced by exposure to the sun, heat, friction or infections [1]. With a prevalence of 1-4 per 100,000 people, the pathology has no ethnic predisposition, being able to affect all races and both sexes equally [1]. Etiopathogenically, Darier disease is characterized by mutations in the ATP2A2 gene resulting in dysfunction of the intracellular calcium ATPase SERCA2 with electrolyte accumulation in the cytosol [2][3]. Excessive intracellular calcium will cause acantholysis and apoptosis [2]. The classical form of Darier's disease is described in the literature as a persistent eruption of keratotic, hyperpigmented or red-brown papules with a tendency to confluence, with a predominant distribution in seborrheic and intertriginous areas [4]. Other manifestations can be represented by nail abnormalities, pitting of the palms and soles, and changes in the mucous membranes [1][4]. Since, like most genodermatoses, it is a disease with a major psychosocial impact affecting numerous organs and organ systems, often presenting exacerbations without periods of spontaneous remission, we chose to describe the following clinical case [2].

Case report

We report on a 41-year-old female patient, smoker, from an urban environment, known to have Darier disease and with family history of Darier disease in a first-degree relative (her father), who presented to the dermatology

Darier și cu AHC de boală Darier la rudă de gradul I (tatăl afectat), se prezintă în secția de dermatologie a spitalului Victor Babeș pentru un episod de exacerbare debutat în urmă cu aproximativ 3 săptămâni. Pacienta a fost diagnosticată cu boala Darier în anul 2009 în cadrul clinicii noastre, în urma realizării examenului histopatologic. Diagnosticul microscopic s-a bazat pe descoperirea acantolizei suprabazale focale și a diskeratozei cu prezența caracteristică a „corpilor rotunzi” eozinofilici în stratul malpighian și a „granulelor” (celule ovale cu keratină colapsată și resturi nucleare parakeratozice) în stratul cornos al epidermului. În urma tratamentului topic și sistemic cu corticosteroizi a apărut ameliorarea leziunilor cutanate. În anul 2019, pacienta revine în clinica noastră pentru un puseu acut agravat de sezonul estival, motiv pentru care se inițiază tratament sistemic cu izotretinoin în doză de 120 mg zilnic. În anul 2020, din cauza xerozei marcate pe care pacienta o acuză și a creșterii transaminazelor de două ori peste valoarea normală, se decide scăderea dozei de izotretinoin la 80 mg zilnic, doză de asemenea greu tolerată, dar care dovedește o ameliorare și o îmbunătățire semnificativă a aspectului leziunilor cutanate. În prezent, pacienta se prezintă în secția noastră cu numeroase papule de culoare roșu-brun, acoperite de scuame sau cruste, cu tendință la confluaire, diseminate la nivelul trunchiului superior, inframamar, retroauricular și frontal (Fig. 1, 2, 3). Papulele sunt pruriginoase, ușor dureroase și prezintă un miros neplăcut. De asemenea, se observă modificări unghiale la nivelul degetelor de la ambele mâini precum eritronichie longitudinală, onicodistrofie, hiperkeratoză subunghială și unghii despicate distal în forma literei „V” (Fig. 4). Pacienta afirmă agravarea patologiei după vacanța estivală unde s-a expus prelungit la soare fără folosirea unei creme de protecție. Se internează pentru tratament și îngrijiri de specialitate. În urma recoltării analizelor de laborator, enzimele hepatice și lipidele serice reies în limite normale, motiv pentru care se decide reluarea terapiei sistemice cu retinoizi în doză de 80 mg zilnic.

department of the Victor Babeș hospital for a exacerbation episode started about 3 weeks ago. The patient was diagnosed with Darier’s disease in 2009 in our clinic, following the histopathological examination. Microscopic diagnosis was based on the finding of focal suprabasal acantholysis and dyskeratosis with the characteristic presence of eosinophilic “corps ronds” (round bodies) in the malpighian layer and “grains” (oval cells with collapsed keratin and parakeratotic nuclear debris) in the stratum corneum of the epidermis. Following topical and systemic corticosteroid treatment, skin lesions improved. In 2019, the patient returns to our clinic for an acute flare aggravated by the summer season, moment when it is decided to initiate the treatment with isotretinoin at a dose of 120 mg daily. In 2020, due to the marked xerosis that the patient complains about and the increase of transaminases twice above the normal value, it is decided to decrease the dose of isotretinoin to 80 mg daily, a dose that is also difficult to tolerate for our patient, but which shows a significant improvement of the appearance of skin lesions. Currently, the patient presents to our department with an eruption of red-brownish papules, covered with scales or crusts, with a tendency to confluence, disseminated at the level of the upper trunk, inframammary, retroauricular and frontal (Fig. 1, 2, 3). The papules are itchy, slightly painful and have an unpleasant odor. Also, nail changes are observed in the fingers of both hands such as longitudinal erythronychia, onychodystrophy, subungual hyperkeratosis and distal split nails in the shape of the letter “V” (Fig. 4). The patient states the aggravation of the pathology after the summer vacation where she was exposed to the sun for a long time without using a sun protection factor cream. She is hospitalized for treatment and specialized care. Following the blood tests, liver enzymes and serum lipids are within normal limits, for which it is decided to resume the systemic therapy with retinoids in a dose of 80 mg daily.



Figura 1 - Numeroase papule roșu-brune cu tendință la confluaare, pe fond eritematos, la nivelul trunchiului superior.

Figure 1 - Multiple red-brownish papules with a tendency to confluence, on an erythematous background, at the level of the upper trunk.

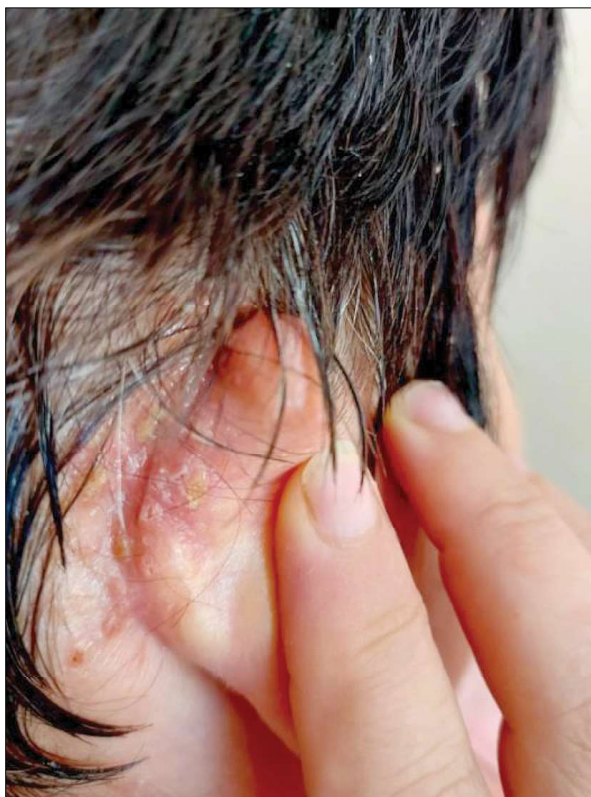


Figura 2 - Papule keratozice acoperite de scuame și cruste pe fond eritematos, localizate retroauricular .

Figure 2 - Keratotic papules covered with scales and crusts on an erythematous background, located behind the ear.



Figura 3 - Leziuni cu aspect maculo-papular hiperpigmentate, dispuse inter- și inframamar
Figure 3 - Lesions with hyperpigmented maculopapular appearance, arranged inter- and inframammary.



Figura 4 - Eritronichie longitudinală, despicătură distală în forma literei V a degetului 3.

Figure 4 - Longitudinal erythronychia, distal V- shaped cleft of the third finger.

Discuții

Boala Darier este o afecțiune rară a pielii fără tratament curativ, tulburarea fiind tratată simptomatic [4]. Boala a fost inițial descrisă de englezul Prince Marrow în 1886, urmând a fi prezentată independent pentru prima dată de către Darier și White [5]. White a fost primul care a recunoscut natura genetică a keratozei foliculare, observând afectarea la o mamă și fiica sa [2][5].

Boala Darier este legată de mutația în gena ATP2A2 ce codifică ATP-aza de tip 2 (SERCA2) a reticulului endo/sarcoplasmatic [6]. Malfuncția acestei gene cauzează keratinizare epidermală aberantă și adeziune celulară anormală cu separarea desmozomilor [2][6].

Întrucât boala Darier este caracterizată de papule hiperkeratozice în regiunile seboreice, diagnosticul clinic poate fi greșit cu ușurință, ceea ce conduce la o întârziere în alegerea tratamentului corect [6]. Diagnosticul diferențial trebuie să aibă în vedere alte dermatite severe seboreice, boala Hailey-Hailey și boala Grover ce prezintă adesea leziuni cu distribuție asemănătoare [1]. Cu toate acestea însă, boala Darier se distinge prin implicarea clinică a regiunilor acrale, a unghiilor și a mucoasei bucale [1]. Istoricul familial poate fi și el de folos, deși din cauza expresiei sale variabile, o treime din pacienții afectați nu prezintă rude cu această patologie sau acestea au o manifestare care a trecut neobservată [2][4]. Biopsia cutanată este necesară pentru confirmarea diagnosticului [1].

Diskeratoza foliculară poate apărea în două forme, al căror genotip și tablou clinic diferă substanțial [6]. Tipul I (segmental, linear) prezintă leziunile unilateral, de-a lungul liniilor Blaschko, în timp ce în tipul II (difuz) leziunile sunt difuze și bilaterale, însumând mai mult de 90% din pacienții cu această afecțiune [6].

Deși severitatea patologiei este variabilă, aceasta are de obicei un parcurs cronic cu exacerbări frecvente [1]. În prezent, nu există nici un tratament demonstrat a fi curativ pentru boala Darier; majoritatea cazurilor sunt tratate simptomatic pentru a îmbunătăți pruritul și iritația [7]. Folosirea zilnică a emolienților, îmbrăcămînții de bumbac și evitarea expunerii la medii umede și raze ultraviolete sunt recomandate ca măsuri generale pentru toți pacienții [1][7]. Până acum,

Discussions

Darier disease is a rare skin condition without curative treatment, the disorder being treated symptomatically [4]. The disease was originally described by the Englishman Prince Marrow in 1886, to be presented independently for the first time by Darier and White [5]. White was the first to recognize the genetic nature of keratosis follicularis, observing the condition in a mother and her daughter [2][5].

Darier disease is linked to the mutation in the ATP2A2 gene that encodes type 2 ATPase (SERCA2) of the endo/sarcoplasmic reticulum [6]. Malfunction of this gene causes aberrant epidermal keratinization and abnormal cell adhesion with desmosome cleavage [2][6].

Since Darier's disease is characterized by hyperkeratotic papules in seborrheic regions, the disease can be easily misdiagnosed, leading to a delay in the correct treatment [6]. The differential diagnosis must consider other severe seborrheic dermatitis, Hailey-Hailey disease and Grover's disease, which often present lesions with a similar distribution [1]. However, Darier's disease is distinguished by the clinical involvement of the acral regions, nails and oral mucosa [1]. Family history can also be helpful, although due to its variable expression, a third of affected patients do not have relatives with this condition or they have a manifestation that went unnoticed [2][4]. Skin biopsy is necessary to confirm the diagnosis [1].

Follicular dyskeratosis can occur in two forms, which differ in their genotype and clinical picture [6]. Type I (segmental, linear) presents the lesions unilaterally, along the Blaschko's lines, while in the second type (diffuse) the lesions are diffuse and bilateral, accounting for more than 90% of patients with this condition [6].

Although the severity of this pathology is variable, it usually has a chronic course with frequent exacerbations [1]. There is currently no treatment proven to be curative for Darier's disease; most cases are treated symptomatically to improve itching and irritation [7]. Daily use of emollients, cotton dressings and avoidance of exposure to moist environments and ultraviolet rays are recommended as general measures for all patients [1][7]. So far, there is no consensus on

nu există nici un consens în privința tratamentului din boala Darier, prin urmare nici un ghid nu a fost întocmit, lăsând terapia la liberul arbitru al clinicianului. Adesea acest lucru se realizează în funcție de experiența medicului curant și de extinderea bolii [7].

Pentru pacienții cu boală ușoară spre moderată, evitarea triggerilor și folosirea regulată a emolienților pe bază de uree sau acid lactic pot fi adesea suficiente, întrucât tratează hiperkeratoza și descuamarea [1][4]. În erupțiile acute, corticosteroizii topici cu potență medie spre înaltă (grupele 2, 3 și 4) aplicați odată sau de două ori pe zi sunt preferați în ciuda inhibitorilor topici de calcineurină [1]. Adesea, aceștia pot fi combinați cu antibiotice locale în cazul suprainfecțiilor bacteriene (gentamicină, mupirocin, acid fusidic) [1]. Preparatele conținând vitamina D (tecalcitol), 5 fluoro-uracilul sau gelul cu 3% diclofenac au demonstrat efecte terapeutice favorabile în ultimele studii [7]. Retinoizii topici (tretinoin, tazaroten, adapalenă), deși mai eficienți decât corticosteroizii în cazul bolii ușor-moderate, trebuie folosiți cu grijă alături de emolienți și corticosteroizi de potență medie (grupa 4), din cauza riscului de iritații și senzație de arsură [2][7].

Tratamentul oral este esențial în cazurile severe, retinoizii precum acitretina, izotretinoinul și alitretinoinul fiind de o importanță considerabilă [4]. O opțiune terapeutică benefică la pacienții cu contraindicații la retinoizi orali poate fi doxiciclina; Sfecci *et al.* a descris efectele sale anti-inflamatorii prin inhibiția metaloproteinazei 9 (considerată a juca un rol în patogeniza bolii) și prin chelarea ionilor de calciu, normalizând astfel depozitele de calciu în interiorul keratinocitelor [11].

Noi studii demonstrează posibilitatea extinderii terapiei către clase farmaceutice diverse [2]. Astfel, Boehmer *et al.* subliniază eficacitatea naltrexonei în doză mică (5 mg/zi) în cazul bolii ușor-moderate, administrând antagonistul opioid la un număr de 6 pacienți, 2 cu afectare medie și 4 cu afectare severă. După 12 săptămâni de observație, efectul anti-inflamator al naltrexonei a determinat ameliorarea clinică a celor doi cu afectare moderată, dar nu și asupra celor afectați sever. Explicația poate consta în efectul inhibitor asupra receptorilor toll-like ai macrofagelor, pe care naltrexona îl exercită la concentrații mici [12].

the treatment of Darier's disease, therefore no guidelines have been drawn up, leaving therapy to the discretion of the clinician. Often this is done depending on the experience of the attending physician and the extent of the disease [7].

For patients with mild to moderate disease, avoidance of triggers and regular use of urea or lactic acid emollients can often be sufficient as they treat hyperkeratosis and desquamation [1][4]. In acute flares, mid- to high-potency topical corticosteroids (groups 2 to 4) applied once or twice daily are preferred over topical calcineurin inhibitors [1]. Often they can be combined with local antibiotics in case of bacterial superinfections (gentamicin, mupirocin, fusidic acid) [1]. Preparations containing vitamin D (tecalcitol), 5-fluorouracil or 3% diclofenac gel have shown favorable therapeutic effects in recent studies [7]. Topical retinoids (tretinoin, tazarotene, adapalene), although more effective than corticosteroids in mild to moderate disease, should be used with caution alongside emollients and medium-potency corticosteroids (group 4), due to the risk of irritation and burning sensation [2][7].

Oral treatment is essential in severe cases, with retinoids such as acitretin, isotretinoin and alitretinoin being of considerable importance [4]. A beneficial therapeutic option in patients with contraindications to oral retinoids may be doxycycline; Sfecci *et al.* described its anti-inflammatory effects by inhibiting metalloproteinase 9 (considered to play a role in the pathogenesis of the disease) and by chelating calcium ions, thus normalizing calcium stores inside keratinocytes [11].

New studies demonstrate the possibility of extending therapy to diverse pharmaceutical classes [2]. Thus, Boehmer *et al.* emphasizes the efficacy of low-dose naltrexone (5mg/day) in mild-moderate disease, administering the opioid antagonist to 6 patients, 2 with moderate and 4 with severe disease. After 12 weeks of observation, the anti-inflammatory effect of naltrexone led to clinical improvement in the two moderately affected patients but not in the severely affected ones. The explanation may lie in the inhibitory effect on macrophage toll-like

În cazul pacienților cu boală Darier severă generalizată, neresponsivă la tratamentul cu retinoizi, terapia cu imunomodulatori sistemici poate fi de ajutor. Într-o serie de cazuri însumând 3 pacienți cu boală Darier cu stimulare dovedită a axei IL17/23 în pielea lezională, anticorpi precum secukinumab (anti-IL17) sau guselkumab (anti-IL 23) au indus o reducere marcată a inflamației și aplatizarea papulelor. Într-o singură raportare de caz, inhibitorii JAK precum baricitinibul la o doză de 4 mg zilnic sau imunoglobulina G în doză mică au dus la rezoluția leziunilor și reducerea marcată a pruritului [1].

Un nou produs farmaceutic, miglustat (inhibitor al glucozilceramid-sintetazei) folosit de rutină în afecțiuni precum boala Gaucher și Niemann-Pick, pare a avea un viitor promițător în tratarea bolii Darier. Remarcabil, acest șaperon farmaceutic pare a restabili joncțiunile intercelulare mature (joncțiunea adherens și desmozomii) de la nivelul keratinocitelor, sporind astfel legăturile intercelulare din interiorul epidermului și refăcând bariera cutanată [13].

În cazuri selectate, terapiile fizice precum dermabraziunea, excizia (electro)chirurgicală, ablația laser cu CO₂/erbiu/pulsed dye, terapia fotodinamică sau terapia iradiantă sunt metode de elecție [7]. Injectarea cu toxină botulinică tip A odată la 6 luni în zonele intertriginoase este de asemenea utilizată cu succes, ajutând la reducerea simptomelor de disconfort [5][7].

Un studiu din 2021 realizat de Jurnalul Indian de Dermatologie, Venerologie și Leprologie a constatat într-o cercetare a literaturii de specialitate în privința articolelor ce descriu diferite tratamente ale bolii Darier. Acesta a fost efectuat cu ajutorul PubMed și a cuprins un total de 68 de articole: 3 studii prospective, 44 raportări de caz/serie de cazuri și 21 de scrisori/ corespondențe/imagini clinice ce au descris tratamente de tip topic, oral sau fizic. Concluzia acestui studiu a fost faptul că retinoizii și fluorouracilul au reprezentat cele mai eficiente terapii topice, în timp ce retinoizii orali și-au dovedit succesul în cazul bolii generalizate. Nu în ultimul rând, pentru leziuni localizate și rezistente, terapiile fizice precum ablația laser, dermabraziunea sau excizia chirurgicală au reprezentat terapia de primă linie [7].

receptors, which naltrexone exerts at low concentrations [12].

In patients with severe generalized Darier's disease which is unresponsive to retinoids, therapy with systemic immunomodulators may be helpful. In a small case series of 3 patients with Darier disease with proven enhancement of the IL17/23 axis in lesional skin, antibodies such as secukinumab (anti-IL17) or guselkumab (anti-IL 23) induced a marked reduction in inflammation and papule flattening. In a single case report, JAK inhibitors such as oral baricitinib at a dose of 4 mg daily or low-dose immunoglobulin G resulted in resolution of lesions and marked reduction in pruritus [1].

A new pharmaceutical, miglustat (a glucosylceramide-synthetase inhibitor) used usually in conditions such as Gaucher and Niemann-Pick disease, appears to have a promising future in the treatment of Darier's disease. Remarkably, this pharmaceutical chaperone appears to restore mature intercellular junctions (adherens junctions and desmosomes) at the level of keratinocytes, thus enhancing intercellular connections within the epidermis and restoring the skin barrier [13].

In selected cases, physical therapies such as dermabrasion, (electro)surgical excision, CO₂/erbiu/pulsed dye laser ablation, photodynamic therapy or radiation therapy are methods of choice [7]. Injection of botulinum toxin type A once every 6 months into the intertriginous areas is also used successfully, helping to reduce symptoms of discomfort [5][7].

A 2021 study by the Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology conducted a literature review of articles describing various treatments for Darier's disease. It was performed using PubMed and included a total of 68 articles: 3 prospective studies, 44 case reports/case series and 21 letters/correspondence/clinical images that described topical, oral or physical treatments. The conclusion of this study was that retinoids and fluorouracil were the most effective topical therapies, while oral retinoids proved successful in generalized disease. Last but not least, for localized and resistant lesions, physical therapies such as laser ablation, dermabrasion or surgical excision have been the first-line therapy [7].

Cu toate că boala Darier este o patologie cu manifestare predominant cutanată, considerăm esențială recunoașterea în rândul medicilor dermatologi a simptomatologiei neurocognitive și neuropsihiatrice ce însoțește adesea tabloul clinic [8][9]. Întrucât gena ATP2A2 este cea responsabilă de patogeneza bolii și cum aceasta este înalt exprimată atât în piele cât și în creier, posibilele sale efecte pleiotrope ar putea fi explicate prin originea ectodermică comună a acestor țesuturi și prin implicarea semnalizării calciului intracelular în excitabilitatea neuronală, neurotransmisia și plasticitatea sinaptică [8]. Astfel, afecțiunile neurologice precum epilepsia, retardul mental sau deficiențele de învățare au fost descrise în asociere cu boala Darier [4][8]. Manifestările psihiatrice sunt mai comune și implică apariția depresiei (cel mai frecvent observată), a anxietății și a sindromului bipolar [8]. Un studiu populațional suedez realizat în anul 2015 a evaluat apariția sindroamelor psihiatrice în rândul indivizilor cu Darier comparativ cu persoanele neafectate din populația generală. Acesta a concluzionat că indivizii cu Darier au un risc de 4,3 ori mai mare de apariție a tulburării bi-polare și de 2,3 ori mai mare de apariție a schizofreniei față de populația generală neafectată. Riscul de apariție al depresiei nu a fost cuantificat în cadrul studiului, însă acesta se preconizează a depăși substanțial valorile celorlalte tulburări psihiatrice [10].

Trimiterea către servicii de genetică poate fi o abordare adecvată mai ales pentru persoanele care doresc să procreze, întrucât riscul de a avea un copil de asemenea afectat este de 1 la 2 (50%) [1].

Concluzii

Deși este o patologie cu răsunet predominant cutanat, boala Darier trebuie privită ca afecțiune cu implicare multi-organică, iar simptomatologia neuropsihiatrică ce se asociază adesea, trebuie avută în vedere și integrată în contextul clinic. Suprainfecțiile cu specii bacteriene, fungice sau virale ce determină un miros neplăcut pot constitui o altă sursă considerabilă de stres. Anxietatea și depresia cu scăderea consecutivă a complianței la tratament pot reprezenta în final obstacole majore. Pacienții cu boală Darier au o speranță de viață normală, deși calitatea vieții poate fi afectată semnificativ, iar impactul psihosocial al patologiei poate conduce în timp la izolare socială.

Although Darier's disease is a pathology with predominantly cutaneous manifestations, we consider it essential to recognize among dermatologists the neurocognitive and neuropsychiatric symptoms that often accompany the clinical picture [8][9]. As the ATP2A2 gene is the one responsible for the pathogenesis of the disease and as it is highly expressed both in the skin and in the brain, its possible pleiotropic effects could be explained by the common ectodermal origin of these tissues and by the involvement of intracellular calcium signaling in neuronal excitability, neurotransmission and synaptic plasticity [8]. Thus, neurological conditions such as epilepsy, mental retardation or learning disabilities have been described in association with Darier's disease [4][8]. Psychiatric manifestations are more common and involve the occurrence of depression (most commonly observed), anxiety and bipolar syndrome [8]. A Swedish population-based study conducted in 2015 assessed the occurrence of psychiatric syndromes among individuals with Darier compared to unaffected individuals in the general population. It concluded that individuals with Darier have a 4.3 times higher risk of developing bipolar disorder and a 2.3 times higher risk of developing schizophrenia compared to the unaffected general population. The risk of depression was not quantified in the study, but it is expected to substantially exceed the values of other psychiatric disorders [10].

Referral to genetic services may be an appropriate approach, especially for the patients who want to conceive, as the risk of having a child also affected is 1 in 2 (50 %) [1].

Conclusions

Although it is a pathology with predominantly cutaneous manifestations, Darier's disease must be seen as a condition with multi-organ involvement, and the neuropsychiatric symptoms that are often associated must be considered and integrated in the clinical context. Superinfections with bacterial, fungal or viral species that cause an unpleasant odor can be another considerable source of distress. Anxiety and depression with consequent decrease in treatment compliance can ultimately represent major obstacles. Patients with Darier disease have a normal life expectancy, although their quality of life can be significantly affected, and the psychosocial impact of the pathology can lead to social isolation over time.

Bibliografie / Bibliography

1. Chyl-Surdacka K, Borzęcki A, Latifa J, TurskaKozłowska M, Majchrzycka M. Keratosis follicularis (Darier disease) - clinical characteristics and treatment – a review and update. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(3):337-340
2. Haber, R. N., & Dib, N. G. (2021). Management of Darier disease: A review of the literature and update. In *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* (Vol. 87, Issue 1). https://doi.org/10.25259/IJDVL_963_19
3. Li Pomi, F., Motolese, A., Bertino, L., Macca, L., Arminio, N. C., Cardia, R., Vaccaro, M., & Borgia, F. (2021). Beyond the skin involvement in Darier disease: A complicated neuropsychiatric phenotype. *Clinical Case Reports*, 9(6). <https://doi.org/10.1002/ccr3.4263>
4. Curman, P., Bern, J., Sand, L., Cederlöf, M., Bachar-Wikström, E., & Wikström, J. D. (2021). Patients with darier disease exhibit cognitive impairment while patients with hailey-hailey disease do not: An experimental, matched case-control study. *Acta Dermato-Venereologica*, 101(6). <https://doi.org/10.2340/00015555-3818>
5. Cederlöf, M., Bergen, S. E., Långström, N., Larsson, H., Boman, M., Craddock, N., Östberg, P., Lundström, S., Sjölander, A., Nordlind, K., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2015). The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: A population-based family study. *Bipolar Disorders*, 17(3). <https://doi.org/10.1111/bdi.12257>
6. Sfecci A, Orion C, Darrieux L, et al.. Extensive Darier disease successfully treated with doxycycline monotherapy. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 311-5.
7. Boehmer D, Eyerich K, Darsow U, et al.. Variable response to low-dose naltrexone in patients with Darier disease: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 950-3.
8. Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L, Hovnanian A. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglustat. *J Invest Dermatol.* 2014 Jul;134(7):1961-1970.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mircea Tampa
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România
Secția Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” București, România
e-mail: mircea.tampa@umfcd.ro

Correspondance address: Mircea Tampa
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Romania
Dermato-venerology Department, Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases „Dr. Victor Babeș”
Bucharest, Romania
e-mail: mircea.tampa@umfcd.ro