

BOALA DARIER: PERSPECTIVE CLINICE,
HISTOPATOLOGICE ȘI TERAPEUTICE

DARIER DISEASE: CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL
AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

ADINA-CRISTINA CAZACU*, RUSU ANDREEA-CATERINA*, DELIA TURCOV**, BOGDAN TOMA*,
ANCA ZBRANCA-TOPORAȘ*,**

Rezumat

Boala Darier (BD), cunoscută și sub denumirea de keratoză foliculară, este o genodermatoză rară, autosomal dominantă, cauzată de mutații ale genei ATP2A2. Clinic, boala debutează de obicei în prima sau a doua decadă de viață, manifestându-se prin papule și plăci hiperkeratozice, grăsoase, localizate în special în zone seboreice, precum scalpul, fața, gâtul și trunchiul, uneori pe mucoasa orală. Examinarea histopatologică evidențiază clivaj suprabazal cu acantoză și diskeratoză. Managementul actual urmărește în principal ameliorarea simptomelor și evitarea factorilor declanșatori. Tratamentele disponibile, ce includ retinoizi, corticosteroizi, analogi ai vitaminei D, terapia fotodinamică sau intervenții chirurgicale, oferă adesea rezultate parțiale și temporare. Cazul clinic prezentat mai jos subliniază importanța unui diagnostic precis, bazat pe corelarea examenului clinic cu analiza histopatologică. Recunoașterea timpurie a acestei afecțiuni este esențială pentru managementul terapeutic.

Cuvinte cheie: boală rară, genodermatoză, boala Darier.

Summary

Darier's disease (DD), also referred to as keratosis follicularis, is a rare autosomal dominant genodermatosis caused by mutations in the ATP2A2 gene. Clinically, DD typically appears during the first or second decade of life, presenting with greasy, hyperkeratotic papules and plaques that predominantly affect seborrheic regions such as the scalp, face, neck, and trunk and occasionally the oral mucosa. Histological examination shows suprabasal clefts with acantholysis, alongside dyskeratotic cells. Current management primarily focuses on symptomatic relief and avoidance of exacerbating factors as available treatments, including retinoids, corticosteroids, vitamin D analogs, photodynamic therapy, and surgical methods, often provide only partial short-term benefits. The following clinical case presented underscores the significance of an accurate diagnosis achieved through the integration of clinical and histopathological findings. Enhanced recognition of this disorder is essential for therapeutic management.

Keywords: rare disease, genodermatosis, Darier's disease, management.

Intrat în redacție: 28.11.2025
Acceptat: 12.01.2026

Received: 28.11.2025
Accepted: 12.01.2026

* Spital Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași.
"St. Spiridon" County Emergency Clinical Hospital, Iași.
** Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași.
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași.

Introducere

Boala Darier (BD) este o genodermatoză cu transmitere autosomal dominantă, cu o prevalență estimată între 1:30 000 și 1:100 000. Se caracterizează prin papule și plăci hiperkeratozice cu distribuție și aspect variabil. [1,2] Din punct de vedere histopatologic, BD se caracterizează prin clivaj suprabazal, acantoză și prezența celulelor diskeratozice numite „corps ronds” și „grains”. [3,4] Leziunile clasice sunt reprezentate de papule de culoarea pielii sau brun-roșiatice, care afectează în special zonele seboreice, precum scalpul, fața, toracele și spatetele. Zonele acrale pot prezenta leziuni asemănătoare verucilor. [5-7] Modificările unghiilor, precum creșterea marginii distale în formă de V, dungi longitudinale roșii și albe sau hiperkeratoză subunghială, sunt sugestive pentru diagnostic. Mai rar, tabloul clinic poate să includă keratodermie acrală, macule leucodermice, comedoane gigantice, vegetații asemănătoare cheloidelor sau vezicule hemoragice acrale. [6-8] Implicarea mucoaselor și a organelor genitale se poate manifesta prin papule albicioase sau hiperkeratozice, eroziuni sau plăci, uneori însoțite de prurit, disconfort sau infecții secundare. Manifestările oculare, deși rare, includ papule dispuse la nivelul pleoapelor, keratoză conjunctivală, blefarită sau ulcerații corneene. [1,4]

BD se asociază cu un risc crescut de infecții cutanate, în special cu *Staphylococcus aureus* și virusul herpes simplex. [3,6,7] Pacienții prezintă adesea prurit, senzație de arsură și durere. Leziunile din zonele intertriginose pot asocia un miros neplăcut, determinând disconfort social. [3,8] Complicațiile secundare precum impetiginizarea, eczematizarea și colonizarea cu bacterii sau dermatofiti sunt frecvente. Aceste modificări pot duce la formarea unor plăci vegetante și pot crește predispoziția pentru infecții virale extinse, inclusiv eczema herpeticum. [8,9] Ocazional, poate apărea obstrucția glandelor salivare. În cazuri rare, carcinomul cu celule scuamoase se poate dezvolta la nivelul scalpului, vulvei, scrotului, coapsei sau regiunii subunghiale, fiind uneori asociat cu infecția cu HPV. [7-9]

Managementul BD presupune controlul atent al infecțiilor și monitorizarea complicațiilor pentru a reduce morbiditatea. Caracteristicile clinice și histopatologice reflectă natura heterogenă

Introduction

Darier's disease (DD), with a prevalence estimated between 1 in 30,000 and 1 in 100,000, is an autosomal dominant genodermatosis characterized by keratotic papules and plaques with highly variable distribution and appearance. [1,2] Histologically, lesions reveal suprabasal clefts accompanied by acantholysis and dyskeratotic cells termed corps ronds and grains.[3,4]

Classical lesions consist of skin-colored or reddish-brown papules that typically affect seboreic regions such as the scalp, face, chest, and back, while acral areas may show wart-like lesions on the hands and feet. [5-7] Nail changes, such as subungual hyperkeratosis, longitudinal red and white streaks, and V-shaped distal notches represent key diagnostic indicators. Less frequent forms may feature acral keratoderma, leukodermic macules, giant comedones, keloid-like vegetations, or hemorrhagic blisters. [6-8]

Mucosal and genital involvement can also occur, presenting as whitish or hyperkeratotic papules, erosions, or plaques, sometimes accompanied by pruritus, discomfort, or secondary infection. Ocular findings, though rare, include eyelid papules, conjunctival keratosis, blepharitis, and corneal ulceration.

DD is associated with an increased risk of skin infections, particularly by *Staphylococcus aureus* and herpes simplex virus. [3,6,7] Individuals with DD often experience itching, burning, and pain. Lesions in intertriginous areas frequently produce a fetid odor, contributing to social discomfort. [3,8] Secondary complications such as impetiginization, eczematization, and colonization by bacteria, yeast, or dermatophytes are common. These changes can result in vegetating plaques and may predispose patients to widespread viral infections, including eczema herpeticum. [8,9] Occasionally, salivary gland obstruction is observed. Rarely, squamous cell carcinoma arises in the scalp, vulva, scrotum, thigh, or subungual regions, sometimes linked to human papillomavirus (HPV) infection. [7-9]

Management of DD requires careful infection control and monitoring for secondary complications to reduce morbidity. Overall, these clinical and histological features reflect the heterogeneous and multisystemic nature of DD. Other extracutaneous manifestations include

și multisistemică a bolii. Alte manifestări extracutanate includ dificultăți de învățare și tulburări neuropsihiatrice precum convulsii, deficit intelectual ușor, schizofrenie și tulburare bipolară. [6,7,10] Aspectele clinice din BD pot fi similare cu cele observate în alte dermatoze, inclusiv boala Hailey-Hailey, dermatită seboreică, boala Grover, pemfigusul vegetant, acantoza nigricans și verucile palmare. [3,7] Identificarea corectă a BD în contextul acestor diagnostice diferențiale este esențială pentru un management eficient. [1,3]

Prezentare de caz

Date anamnestice și contextul medical

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 32 de ani, aflat la prima evaluare în Ambulatoriul de Dermatovenerologie pentru apariția și persistența unor papule hiperkeratozice, brun-roșiatice, cu suprafață rugoasă la palpare, cu distribuție generalizată, cu accent la nivelul zonelor seboreice. Pacientul acuză prurit intens și miros fetid, exacerbate de efort și expunerea la căldură.

Din istoric, pacientul declară că în adolescență a prezentat erupții acneiforme, multiple, polimorfe, la nivelul feței și trunchiului, pentru care a urmat tratament cu retinoizi sistemici. Deși evoluția clinică a fost favorabilă, tratamentul a fost întrerupt ca urmare a apariției unor episoade de cefalee persistentă și a dezvoltării unei tendinite la nivelul membrelor inferioare.

Leziunile actuale au debutat acum aproximativ doi ani, inițial la nivelul trunchiului, cu extindere către regiunea scapulară, deltoidiană și membrelor superioare. Nu se identifică antecedente familiale relevante. La prezentare, pacientul era afebril, conștient și cooperant, cu parametri hemodinamici normali și fără semne de afectare viscerală.

Examen clinic și investigații paraclinice

Examenul dermatologic evidențiază papule keratozice multiple, de culoare brun-roșiatică, de aproximativ 1-3 mm, cu suprafața rugoasă la palpare, unele parțial crustate, cu ușoară tendință la confluență, dispuse generalizat, cu predilecție pentru zonele seboreice. Subiectiv, pacientul acuză prurit intens și un miros fetid, cu impact semnificativ asupra calității vieții. Acesta

learning difficulties and neuropsychiatric features such as seizures, mild intellectual disability, schizophrenia, and bipolar disorder. [6,7,10]

Its clinical features can resemble several other disorders, such as Hailey-Hailey disease, seborrheic dermatitis, Grover's disease, pemphigus vegetans, acanthosis nigricans, and palmar warts. [3,7] Distinguishing DD from these conditions is crucial for correct diagnosis and effective management. [1,3]

Case Presentation

Anamnesis and Medical Context

We present the case of a 32-year-old patient who was evaluated for the first time in the dermatovenerology outpatient clinic for keratotic, brownish-red papules with a rough surface on palpation, distributed generally but predominantly in seborrheic areas.

The patient reports intense pruritus and a fetid odor, exacerbated by physical exertion and heat exposure.

From the medical history, the patient stated that during adolescence, he presented with multiple, polymorphic acneiform eruptions on the face and trunk, for which he underwent systemic retinoid therapy.

Although the clinical evolution was favorable, the treatment was discontinued due to the onset of persistent headaches and the development of tendinitis in the lower limbs.

The current lesions began approximately two years ago, initially on the trunk, with extension to the scapular, deltoid regions, and upper limbs. No relevant family history was identified. At presentation, the patient was afebrile, conscious, and cooperative, with normal hemodynamic parameters and no signs of visceral involvement.

Clinical Examination and Paraclinical Investigations

Dermatologic examination revealed multiple keratotic papules, brown reddish in color, approximately 1-3 mm in size, with a rough surface on palpation, some partially crusted, with slight tendency to coalescence, distributed generally, predominantly in seborrheic areas. Subjectively, the patient reports intense pruritus and a foul



Figura 1-3. Aspectul pacientului la prezentare
Figure 1-3. Patient appearance at presentation

relatează episoade depresive atribuite bolii și aspectului fizic, menționând că se simte inhibat în desfășurarea activităților cotidiene și sociale pe care le practica anterior.

Aspectul clinic, evoluția cronică a leziunilor și vârsta pacientului ridică suspiciunea unei genodermatoze.

Investigațiile paraclinice au fost în limite normale: hemoleucograma, funcția hepatică și renală normale, fără semne de inflamație sistemică. Biopsia cutanată a evidențiat epiderm subțire, cu parakeratoză și acantoză, diskeratoză acantolitică, multiple corpuri granulare și rotunde, spațiu de clivaj suprabazal și papile dermice tapetate de un singur strat de celule bazale în zonele acantolitice. În derm se identifică

odor, with a significant impact on quality of life. He also describes depressive episodes attributed to the disease and its physical appearance, noting that he feels inhibited in carrying out daily and social activities that he previously engaged in. The clinical appearance, lesion evolution, and patient age raise suspicion for a genodermatosis.

Paraclinical investigations were within normal limits complete blood count, liver and kidney function tests were normal, with no signs of systemic inflammation. Skin biopsy revealed a thin epidermis with parakeratosis and acanthosis, acantholytic dyskeratosis, multiple granular and round bodies, suprabasal clefting, and dermal papillae lined by a single layer of basal cells in acantholytic areas. In the dermis, a

un infiltrat inflamator limfoplasmocitar discret, fără eozinofile. Aspectele morfologice susțin diagnosticul de boală Darier, confirmarea necesitând testare genetică pentru mutația ATP2A2. Deși testarea genetică este imperios necesară având în vedere transmiterea autozomal dominantă a bolii și vârsta fertilă, pacientul temporează investigația din motive financiare.

Management terapeutic și evoluție

Având în vedere impactul psihologic actual și complicațiile asociate tratamentului cu retinoizi sistemici din antecedente, s-a instituit un plan terapeutic individualizat.

Local, s-a aplicat tretinoină 0,1% în lapte emolient seara, o dată la două zile, timp de 30 zile, iar dimineața un preparat topic cu calamină 8% pentru reducerea pruritului. Sistemic, pacientul a primit ciclosporină 175 mg/zi (4 comprimate de 25 mg dimineața, 3 comprimate de 25 mg seara). Tratamentul a fost bine tolerat, iar evoluția clinică a fost favorabilă, cu ameliorarea pruritului și regresia progresivă a leziunilor cutanate și a pigmentării acestora.

Discuții

Deși este moștenită autozomal dominant, aproape jumătate dintre cazurile de BD apar fără antecedente familiale pozitive, probabil datorită formelor ușoare neidentificate la rude. [8] Boala are un curs cronic, recidivant, iar managementul este în principal simptomatic, concentrându-se pe reducerea factorilor declanșatori, controlul hiperkeratozei, diminuarea mirosului neplăcut și prevenirea infecțiilor secundare. [1,3,8]

Măsurile generale includ protecție solară, purtarea hainelor lejere și îngrijire zilnică a pielii cu agenți antimicrobieni și emolienți keratolitici, pentru a limita colonizarea bacteriană. [8,9] Terapiile topice, în special cele pe bază de retinoizi, s-au dovedit a fi cele mai eficiente în tratamentul leziunilor localizate, deși pot fi frecvent asociate cu reacții iritative. Se mai pot utiliza corticosteroizi de potență mică sau medie, analogi ai vitaminei D ori geluri cu diclofenac. [1,8]

Retinoizii sistemici (isotretinoin, acitretin, sau alitretinoin) pot aduce îmbunătățiri semnificative în formele extinse, reducând hiperkeratoza și mirosul. Tratamentul necesită o monitorizare

mild lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate was observed, without eosinophils. Morphological findings support a diagnosis of Darier disease, with confirmation requiring genetic testing for ATP2A2 mutation. Although genetic testing is strongly recommended, considering the fertile age and the autosomal-dominant inheritance of the disease, the patient has deferred it due to financial constraints.

Therapeutic Management and Outcome

Considering the current psychological impact and previous complications associated with systemic retinoid therapy, an individualized therapeutic plan was instituted.

Topically, 0,1% tretinoin in emollient lotion was applied in the evening every other day for 30 days, while in the morning, an 8% calamine topical preparation was applied to reduce pruritus. Systemically, the patient received cyclosporine 175 mg/day (4 tablets of 25 mg in the morning, 3 tablets of 25 mg in the evening). The treatment was well tolerated, and the clinical course was favorable, with improvement of pruritus and progressive regression of skin lesions and their pigmentation.

Discussions

Although inherited in an autosomal dominant pattern, nearly half of DD cases present without a positive family history, likely due to unrecognized mild forms among relatives. [8] The disease follows a chronic, relapsing course, and, management is primarily symptomatic focusing on minimizing triggers, controlling hyperkeratosis, reducing malodour, and preventing secondary infections. [1,3,8]

General measures include sun protection, lightweight clothing, and daily skin care using antimicrobial cleansers and keratolytic emollients to limit bacterial colonization. [8,9]

Topical therapies such as retinoids are most effective for localized lesions, although irritation is common; low to mid potency corticosteroid, vitamin D analogues, or diclofenac gels may be used. [1,8]

Systemic retinoids (isotretinoin, acitretin, and alitretinoin) demonstrate significant improvement in extensive disease, reducing hyperkeratosis and odor. The treatment requires close

atentă, deoarece boala poate recidiva la întrerupere și poate provoca reacții adverse precum uscăciunea mucoasei, fotosensibilitate, tulburări osteo-articulare și metabolice, precum și agravarea simptomelor neuropsihiatrice.[1,3,8]

În cazurile de intoleranță sau de răspuns insuficient la retinoizi, se poate recurge la ciclosporină sau doxiciclină, iar procedurile locale (terapie laser, dermabraziune, terapie fotodinamică sau excizie chirurgicală) sunt opțiuni pentru formele refractare. [1-3,8]

În formele severe, rezistente la tratament, strategiile imunomodulatoare noi, vizând axa IL-23/IL-17, reprezintă o direcție promițătoare. [3,11]

Concluzii

BD este o genodermatoză rară, autozomal dominantă, caracterizată prin leziuni cutanate cronice, recidivante, cu implicare sistemică variabilă. Afecțiunea prezintă o heterogenitate clinică și genetică importantă. Diagnosticul corect necesită corelarea examenului clinic cu analiza histopatologică și cu testarea genetică. Tratatamentul este în principal simptomatic, incluzând terapii topice și sistemice, măsuri generale de îngrijire și intervenții procedurale. Abordarea personalizată și multidisciplinară este esențială pentru optimizarea rezultatelor pentru pacient.

Bibliografie/Bibliography

1. Chyl-Surdacka, K., Borzęcki, A., Latifa, J., et al (2023). Keratosis follicularis (Darier disease) - clinical characteristics and treatment - a review and update. *Postepy dermatologii i alergologii*, 40(3), 337–340. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.124344>
2. Hanna, N., Lam, M., Fleming, P., & Lynde, C. W. (2022). Therapeutic Options for the Treatment of Darier's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 26(3), 280–290. <https://doi.org/10.1177/12034754211058405>
3. Ettinger, M., Kimeswenger, S., Deli, I., et al. (2025). Darier disease: Current insights and challenges in pathogenesis and management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 39(5), 942–951. <https://doi.org/10.1111/jdv.20448>
4. Takagi, A., Kamijo, M., & Ikeda, S. (2016). Darier disease. *The Journal of dermatology*, 43(3), 275–279. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13230>
5. Ferizi, M., Begolli-Gerqari, A., Luzar, B., Kurshumliu, F., & Ferizi, M. (2013). A Rare Clinical Presentation of Darier's Disease. *Case reports in dermatological medicine*, 2013, 419797.
6. Moschella, B., Busciglio, S., Ambrosini, E., et al (2025). Genetics of Darier's Disease: New Insights into Pathogenic Mechanisms. *Genes*, 16(6), 619. <https://doi.org/10.3390/genes16060619>
7. Labbouz, S., & Dodiuk-Gad, R. P. (2025). Darier disease: Golden era of discovery and global collaborations. <https://doi.org/10.1111/jdv.20641>
8. Bologna, J. L., Schaffer, J. V., & Cerroni, L. (2018). *Dermatology* (4th ed., Vols. 1 2, pp. 947 950). Philadelphia: Elsevier. ISBN 978 0 7020 6275 9; E ISBN 978 0 7020 6342 8.

monitoring, as discontinuation may lead to relapse, while continued administration can cause adverse effects such as mucosal dryness, photosensitivity, osteoarticular and metabolic disturbances, as well as a possible exacerbation of neuropsychiatric and neurological symptoms. [1,3,8] In patients intolerant or unresponsive to retinoids, cyclosporine or doxycycline may be considered, and procedural interventions (laser therapy, dermabrasion, photodynamic therapy, or surgical excision) can be employed for refractory, localized lesions. [1,3,8] In severe, therapy-resistant cases, emerging immunomodulatory strategies targeting the IL-23/IL-17 axis represent a promising avenue. [3,11]

Conclusions

DD is a rare autosomal dominant genodermatosis. It presents with chronic, relapsing skin lesions and variable systemic involvement. The condition shows significant clinical and genetic heterogeneity. Accurate diagnosis requires clinical and histopathological, genetical correlation. Treatment is mainly symptomatic, including topical and systemic therapies, general care measures, and procedural interventions. A personalized, multidisciplinary approach is essential to optimize patient outcomes.

9. Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A. L., et al (Eds.). (2019). Fitzpatrick's Dermatology (9th ed., Vol. 1, pp. 882-884). New York, NY: McGraw-Hill Education. ISBN 978-0-07-183783-5; MHID 0-07-183783-3.
10. Amar, Y., Rogner, D., Silva, R. L., Foessel, B. U., et al (2023). Darier's disease exhibits a unique cutaneous microbial dysbiosis associated with inflammation and body malodour. *Microbiome*, 11(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01587-x>
11. Ettinger, M., Burner, T., Sharma, A., et al (2023). Th17-associated cytokines IL-17 and IL-23 in inflamed skin of Darier disease patients as potential therapeutic targets. *Nature communications*, 14(1), 7470. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43210-5>

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Rusu Andreea-Caterina
Spital Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași,
Tel: 0751755988

Correspondance address: Rusu Andreea-Caterina
"St. Spiridon" County Emergency Clinical Hospital, Iași
Phone: 0751755988