

Unilateral Darier's disease – case report

Choroba Dariera, typ jednostronny – opis przypadku

Jolanta Węglowska, Karolina Rajkowska-Strojs, Katarzyna Chrzanowska

Research and Development Centre, Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 555–560
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71220>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
lek. Karolina Rajkowska-Strojs
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
Wojewódzki Szpital
Specjalistyczny
we Wrocławiu
ul. H. M. Kamieńskiego 73 A
51-124 Wrocław, Polska
tel.: +48 506 099 996
e-mail: karola.rajkowska@gmail.com

Introduction. Darier's disease (dyskeratosis follicularis, keratosis follicularis, Darier-White disease, Darier disease) is a rare genodermatosis inherited in autosomal dominant manner, caused by a mutation in the ATP2A2 gene located on chromosome 12. The gene encodes SERCA2 ATPase, an enzyme responsible for the metabolism of calcium ions in the endoplasmic reticulum. Darier's disease is characterized by small brown hyperkeratotic papules which appear already in childhood or early adolescence. Skin lesions are located primarily in seborrhoeic areas. In addition to typical skin eruptions, the clinical picture may include involvement of the nails and mucous membranes. The histopathological pattern is characterized by the coexistence of two abnormalities: acantholysis and dyskeratosis.

Objective. To present and discuss a case of unilateral Darier's disease diagnosed and treated at our medical centre.

Case report. We present the case of a 46-year old woman with Darier's disease manifesting as skin lesions in the form of typical hyperkeratotic papules localized on the left part of the trunk and on left-side limbs. The diagnosis was made on the basis of clinical features and histopathological findings. A good therapeutic effect was achieved after introducing treatment with acitretin at a dose of 25 mg/day.

Conclusions. The case presented is interesting because of the rarity of unilateral Darier's disease.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Choroba Dariera (*dyskeratosis follicularis, keratosis follicularis, Darier-White disease, Darier disease*) jest rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą genodermatozą spowodowaną mutacją genu ATP2A2 zlokalizowanego na chromosomie 12. Gen ten koduje enzym ATP-azę 2, tzw. SERCA2, odpowiedzialną za metabolizm jonów wapnia w retikulum endoplazmatycznym. Choroba Dariera charakteryzuje się występowaniem niewielkich, hiperkeratotycznych, brązowych grudek pojawiających się już w dzieciństwie lub we wczesnym okresie dojrzewania. Zmiany zlokalizowane są głównie w okolicach łojotokowych. Dodatkowo w obrazie klinicznym typowym wykwitom skórny mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci i błon śluzowych. W obrazie histopatologicznym charakterystyczne jest występowanie jednocześnie dwóch zaburzeń: akantolizy oraz dyskeratozy.

Cel pracy. Przedstawienie i omówienie przypadku odmiany jednostronnej choroby Dariera diagnozowanej i leczonej w ośrodku autorów.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek 46-letniej kobiety z chorobą Dariera, u której zmiany skórne miały charakter typowych, hiperkeratocyticznych grudek zlokalizowanych po lewej stronie tułowia oraz na lewych kończynach. Rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego. Dobry efekt uzyskano po włączeniu do terapii acytretyny w dawce 25 mg/dobę.

Wnioski. Przedstawiony przypadek jest interesujący ze względu na rzadkość występowania choroby Dariera typu jednostronnego.

Key words: Darier's disease, Darier's disease type 1, treatment of Darier's disease.

Słowa kluczowe: choroba Dariera, choroba Dariera typu 1, leczenie choroby Dariera.

INTRODUCTION

Darier's disease (*dyskeratosis follicularis*, Darier-White disease) is a rare genodermatosis inherited in autosomal dominant manner, with varying penetrance of the ATP2A2 gene located on chromosome 12. The gene encodes calcium ion-dependent ATPase, an enzyme responsible for the formation of intercellular bonds and cell adhesion [1-3]. The disease can be classified into two forms with different genetic background and phenotypes: type 1 - unilateral (linear, segmental, zosteriform) distributed along Blaschko's lines, and type 2 - disseminated bilateral (most common, accounting for about 90% of all cases) [4].

In the majority of cases, skin lesions presenting as small brown-coloured hyperkeratotic papules appear during childhood or adolescence. The skin eruptions are located primarily in seborrheic areas, i.e. on the scalp, neck, middle section of the chest and back, and in the axillary and inguinal regions. The cutaneous lesions may be accompanied by pruritus and unpleasant odour, especially if the disease affects intertriginous areas which are subject to maceration and secondary bacterial and/fungal superinfection. The skin of the hands and feet is also affected by small, isolated cavities on the palmar and plantar surfaces, and verrucous outgrowths (*acrokeratosis verruciformis*) on the dorsal surfaces [1, 5]. Darier's disease is not limited to the skin, but also involves the nails and mucous membranes [2]. The clinical findings seen on the nail plates include white and/or longitudinal red bands as well as V-shaped nicks in the distal part of the nail plates [5, 6]. Oral lesions in Darier's disease comprise whitish papules located mainly on the palate and in the buccal mucosa.

WPROWADZENIE

Choroba Dariera (*dyskeratosis follicularis*, *Darier-White disease*) należy do rzadkich genodermatoz dziedziczonych autosomalnie dominująco z różną penetracją genu ATP2A2 zlokalizowanego na chromosomie 12. Gen ten koduje enzym ATP-azę zależną od jonów wapnia, która odpowiada za tworzenie połączeń międzykomórkowych i adhezję komórek [1-3]. Choroba występuje w dwóch postaciach o różnym uwarunkowaniu genetycznym i fenotypie: typ 1 - jednostronny (linijny, segmentarny, półpaścopodobny), wzdłuż linii Blaschko, typ 2 - rozsiany, obustronny (najczęściej występująca, stanowi ok. 90% przypadków) [4].

W większości przypadków zmiany skórne w postaci drobnych, brunatnych, hiperkeratocyticznych grudek pojawiają się w dzieciństwie lub okresie dojrzewania. Wykwity chorobowe lokalizują się głównie w miejscach łojotokowych, tj. na owłosionej skórze głowy, szyi, środkowej części klatki piersiowej, plecach oraz w okolicach pachowych i pachwinowych. Zmianom skórnym może towarzyszyć świąd oraz nieprzyjemny zapach, zwłaszcza jeśli choroba zajmuje okolice wyprzeniowe, ulegające maceracji i często wtórnemu nadkażeniu bakteryjnemu i/lub grzybicemu. Na skórze rąk i stóp obserwuje się także zmiany w formie drobnych, pojedynczych zagłębień zlokalizowanych na powierzchni dłoni i podeszew, a brodawkowatych wyrostki, tzw. *acrokeratosis verruciformis*, na powierzchniach grzbietowych [1, 5]. Nie jest to jednak tylko choroba skóry, lecz także paznokci i błon śluzowych [2]. W obrazie klinicznym w obrębie płytek paznokciowych obserwuje się białe i/lub czerwone, podłużne pasma, a także ubytki V-kształtne w dystalnej części płytki paznokciowej [5, 6]. Na błonie śluzowej jamy ustnej, głównie na podniebieniu oraz policzkach, mogą być obecne białawe grudki.

Also, an association has been reported between Darier's disease and certain neurological and psychiatric disorders including depression, psychosis, intellectual disability, epilepsy, bipolar disorder and suicidal behaviour [1, 5, 7]. Some researchers have hypothesized that mutations in the ATP2A2 gene, in addition to their effect on the development of Darier's disease, may contribute to an increased propensity for neuropsychiatric disorders [7]. In order to understand the nature of the correlation, more in-depth studies are needed.

The diagnosis of Darier's disease is confirmed by patient's history and clinical manifestations, and by ruling out other diseases. In addition, a histopathological examination is recommended for final verification.

A characteristic histological feature of the disease is the coexistence of two abnormalities: acantholysis (loss of cell integrity in the stratum spinosum) and dyskeratosis (abnormal keratinization of epidermal cells). Other characteristic features include *corps ronds* in the stratum spinosum and grains in the stratum granulosum [1, 4, 5, 8].

The treatment of Darier's disease is a multi-level process comprising several stages. It involves mild gradual epidermal exfoliation, skin hydration, anti-inflammatory effect, prevention of bacterial and fungal infections and avoidance of skin irritants that exacerbate the disease.

Topical therapy is based on external keratolytic agents including salicylic acid, lactic acid and topical retinoids (adapalene, tazarotene). The efficacy of treatment is assessed after approximately 3 months [9]. An alternative to topical therapy is 1% 5-fluorouracil applied once daily, which has been shown to provide satisfactory therapeutic outcomes [10].

If topical treatment is ineffective and/or skin lesions are advanced, the recommendation is to initiate systemic therapy. In such cases, the highest efficacy has been demonstrated for oral retinoids (acitretin, isotretinoin) [1, 5]. Consideration should be given to contraindications to such therapies, possible adverse effects and the need to periodically check the levels of liver enzymes and lipid metabolism.

The literature has also discussed the case of a patient treated with doxycycline at the initial dose of 100 mg/day, with a satisfactory outcome achieved already after 4 weeks of therapy [11]. Antibiotic therapy can be considered as another therapeutic option.

Additionally, the treatment of Darier's disease can be complemented with cosmetological procedures such as microdermabrasion and CO₂ or Erb-YAG laser treatment [2].

Patients should be instructed to avoid factors which cause flare-ups of the disease, such as exces-

Zaobserwowano również związek między chorobą Dariera a występowaniem niektórych chorób neurologicznych oraz psychiatrycznych, takich jak depresja, psychozy, upośledzenie umysłowe, padaczka, choroba dwubiegunowa, zachowania samobójcze [1, 5, 7]. Niektórzy badacze wysnuli hipotezę, że mutacje w genie ATP2A2, oprócz wpływu na występowanie choroby Dariera, mogą odpowiadać za skłonności do zaburzeń neuropsychiatrycznych [7]. W celu wyjaśnienia tej zależności konieczne są dalsze, wnikliwsze badania.

Diagnostyka choroby Dariera opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych oraz wykluczeniu innych jednostek chorobowych. Dodatkowo w celu potwierdzenia diagnozy wskazane jest wykonanie badania histopatologicznego.

W obrazie histologicznym choroby Dariera typowe jest występowanie jednocześnie dwóch zaburzeń: akantolizy (brak integralności komórek w warstwie kolczystej naskórka) oraz dyskeratozy (nieprawidłowe rogowacenie komórek naskórka). Dodatkowo obserwuje się występowanie ciałek okrągłych (*corps ronds*) w warstwie kolczystej oraz ziaren (*grains*) w warstwie ziarnistej [1, 4, 5, 8].

Leczenie choroby Dariera jest kilkietapowe i wielopoziomowe. Obejmuje delikatne, stopniowe złuszczenie naskórka, nawilżanie skóry, działanie przeciwzapalne, profilaktykę zakażeń bakteryjnych i grzybiczych oraz unikanie czynników drażniących, zaostrzających chorobę.

W leczeniu miejscowym stosuje się zewnętrzne preparaty keratolityczne, tj. kwas salicylowy, kwas mlekowy oraz miejscowe retinoidy (adapalene, tazarotene). Skuteczność terapii ocenia się po ok. 3 miesiącach [9]. Alternatywą dla leczenia miejscowego może być 5-fluorouracyl 1% stosowany raz dziennie, po którym uzyskano zadowalające wyniki [10].

W razie braku skuteczności leczenia miejscowego i/lub zaawansowania zmian skórnych zaleca się włączenie terapii ogólnej. W takiej sytuacji największą efektywność wykazują doustne retinoidy (acitretin, isotretinoin) [1, 5]. Należy pamiętać o przeciwwskazaniach, możliwych skutkach ubocznych oraz okresowym kontrolowaniu stężenia enzymów wątrobowych i gospodarki tłuszczowej.

W piśmiennictwie opisano także przypadek pacjenta leczonego doksycykliną w początkowej dawce 100 mg/dobę z zadowalającym efektem już po 4 tygodniach terapii [11]. Antybiotykoterapia może być inną, kolejną opcją terapeutyczną.

Dodatkowo leczenie choroby Dariera można wspomóc zabiegami kosmetologicznymi, takimi jak mikrodermabrazja, oraz laserowymi z wykorzystaniem lasera CO₂ lub Erb-YAG [2].

Pacjentów należy poinformować o konieczności unikania czynników zaostrzających chorobę, takich jak nadmierna wilgotność, urazy mechaniczne, wy-

sive humidity, mechanical injury and high temperature, and to use appropriate sun protection [1].

CASE REPORT

A 46-year-old woman presented to a dermatological outpatient clinic with brown itchy papules which first appeared in seborrhoeic areas about 6 years earlier. The skin eruptions were more severe during the spring and summer, following exposure to sunlight. The family history was negative for any similar condition. The patient had not been treated previously. A physical examination was performed, revealing hyperkeratotic papules, a few millimetres in diameter, locally coalescing into larger clusters. The lesions were located predominantly on the left side of the chest and on left-side limbs (Figs. 1 and 2). There were no lesions within the mucosa and nail plates.

Laboratory tests demonstrated no significant abnormalities. A skin biopsy was taken in the outpatient clinic and sent for histopathological examination, revealing features of acantholysis and dyskeratosis characteristic of Darier's disease (Figs. 3 and 4).

Based on the patient's history, clinical picture and histopathological findings, Darier's disease type 1

was diagnosed. The patient was advised to avoid high humidity, mechanical injury and high temperature, and to use appropriate sun protection [1].

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 46-letnia zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu swędzących, brunatnych, grudek, które pojawiły się ok. 6 lat temu w miejscach łojotokowych. Wykwity chorobowe nasilały się w okresie wiosenno-letnim, po ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Wywiad rodzinny był nieobciążony. Pacjentka do tej pory nie była leczona. W badaniu fizykalnym stwierdzono hiperkeratotyczne grudki o średnicy kilku milimetrów, miejscami zlewające się w większe skupiska. Zmiany zlokalizowane były głównie na lewej połowie klatki piersiowej oraz lewych kończynach (ryc. 1, 2). Nie obserwowano żadnych zmian w obrębie błon śluzowych oraz płytek paznokciowych.

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. Ambulatoryjnie pobrano wycinek skóry do badania histologicznego, w którym stwierdzono typowy dla choroby Dariera obraz akantolizy i dyskeratozy (ryc. 3, 4).

Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz badania histologicznego zdiagnozowano chorobę Da-



Figure 1. Small, hyperkeratotic papules located on the left side of the chest

Rycina 1. Drobne, hiperkeratotyczne grudki zlokalizowane na lewej połowie klatki piersiowej



Figure 2. Hyperkeratotic papules located on the left lower extremity

Rycina 2. Hiperkeratotyczne grudki zlokalizowane na lewej kończynie dolnej

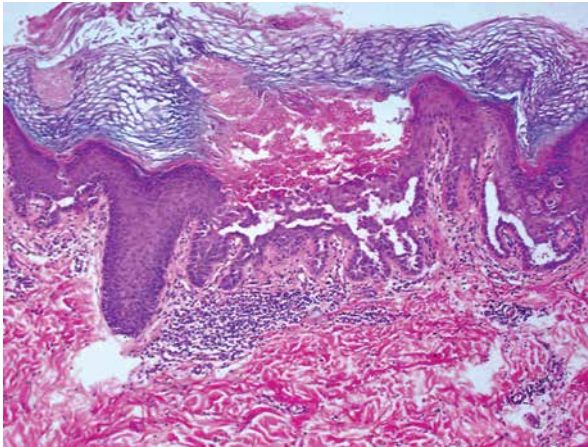


Figure 3. Histopathological findings, H + E, 100×
Rycina 3. Obraz histopatologiczny, H + E, 100×

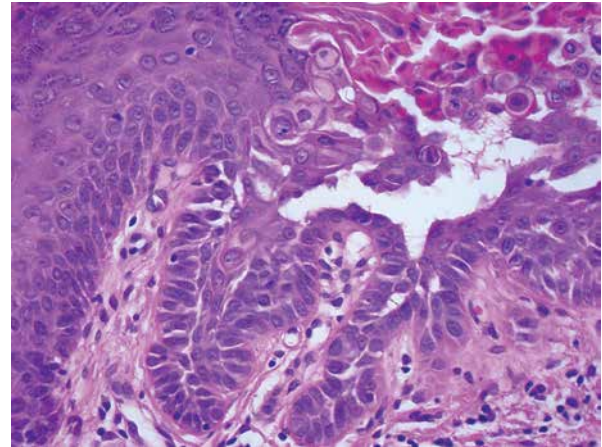


Figure 4. Histopathological findings, H + E, 400×
Rycina 4. Obraz histopatologiczny, H + E, 400×

was diagnosed. On account of the extensive nature of skin lesions a decision was made to start oral acitretin at a dose of 25 mg/day. A marked improvement in skin condition was achieved after a month of treatment, and the lesions subsided completely after 4 months. The patient was advised to use appropriate sun protection. The patient has now been in remission for 3 years.

DISCUSSION

Darier's disease type 1 (unilateral – also referred to as linear, segmental or zosteriform) is a rare form of the disorder, accounting for just 10% of all cases. The disease was first described by Kreibich in 1906 [2]. So far, about 50 cases of linear Darier's disease have been described [12]. The disorder has a genetic background, and it is inherited in autosomal dominant manner, with varying penetrance of the ATP2A2 gene located on the long arm of chromosome 12 (12q23-24) [1, 2]. Mutations within that gene disrupt the functioning of calcium pumps in the endoplasmic reticulum, leading to the formation of pathological desmosomes and keratinocyte integration abnormalities [4, 5]. Linear Darier's disease is a result of a postzygotic somatic mutation occurring at early development stages within that gene (mosaicism), which has an effect on the clinical picture seen in patients [4, 12].

In Darier's disease type 1, brown-coloured hyperkeratotic papules develop on one side of the body, along Blaschko's lines, typically involving the trunk and extremities [13]. This form of Darier's disease involves skin lesions which are not usually accompanied by other disorders, e.g. affecting nail plates or mucous membranes. In addition, the family history is very often negative for the condition [4].

An increased severity of skin eruptions may be attributed to exposure to sunlight, stress, mechanical

riera typu 1. Ze względu na rozległość zmian skórnych zdecydowano o włączeniu acytretyny doustnie w dawce 25 mg/dobę. Po miesiącu terapii uzyskano znaczną poprawę, a po 4 miesiącach zmiany całkowicie ustąpiły. Pacjentce zalecono profilaktykę przeciwsłoneczną. Obecnie chora od 3 lat jest w całkowitej remisji.

OMÓWIENIE

Choroba Dariera typu 1 (jednostronny – liniowy, segmentarny, półpaścopodobny) jest rzadką postacią choroby, stanowi zaledwie ok. 10% przypadków. Po raz pierwszy jednostkę tę opisał w 1906 r. Kreibich [2]. Do tej pory opisano ok. 50 przypadków postaci liniowej choroby Dariera [12]. Podłożem genetycznym choroby jest dziedziczenie autosomalnie dominujące z różną penetracją genu ATP2A2 zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 12 (12q23-24) [1, 2]. Mutacje w obrębie tego genu powodują nieprawidłowe funkcjonowanie pomp wapniowych w retikulum endoplazmatycznym, co prowadzi do powstawania patologicznych desmosomów i zaburzeń integracji keratynocytów [4, 5]. Postać liniowa choroby Dariera jest wynikiem postzygotycznej mutacji somatycznej na wczesnych etapach rozwoju w obrębie tego genu (mozaicyzm), co ma przełożenie na obraz kliniczny [4, 12].

W chorobie Dariera typu 1 brunatne, hiperkeratyczne grudki pojawiają się po jednej stronie ciała, wzdłuż linii Blaschko, najczęściej zajmują tułów i kończyny [13]. Zazwyczaj zmianom skórным nie towarzyszą inne zaburzenia, np. w obrębie płytek paznokciowych czy błon śluzowych. Dodatkowo bardzo często wywiad rodzinny jest nieobciążony [4].

Nasilenie wykwitów skórnych może być spowodowane promieniowaniem słonecznym, stresem,

injury, excessive perspiration, high temperature and even pregnancy [1, 5].

During the diagnostic process, Darier's disease must be differentiated from other disorders including lichen planus, ILVEN, Hailey-Hailey disease, Grover's disease, herpes zoster and seborrhoeic dermatitis [1, 2]. The final diagnosis requires histopathological examination of the skin which reveals the coexistence of acantholysis and dyskeratosis.

urazami mechanicznymi, nadmiernym poceniem, wysoką temperaturą, a nawet ciążą [1, 5].

W trakcie diagnostyki chorobę Dariera należy różnicować m.in. z liszajem płaskim, ILVEN, chorobą Haileya-Haileya, chorobą Grovera, półpaścem oraz łojotokowym zapaleniem skóry [1, 2]. Ostateczne rozpoznanie potwierdza dopiero badanie histopatologiczne skóry, w którym obserwuje się zarówno akantolizę, jak i dyskeratozę.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Takagi A., Kamijo M., Ikeda S.: Special issue: inherited keratinization disorders. *J Dermatol* 2016, 43, 235-287.
2. Bordoloi A.J., Barua K.N.: Linear Darier's disease: a case with bilateral presentation. *Indian Dermatol Online J* 2015, 6, 345-347.
3. Maj J., Cisło M., Wąsik-Kuprianowicz A., Plomer-Niezgoda E.: Darier disease type 1. *Pol Merkur Lekarski* 2004, 16, 568-570.
4. Lavorato F.G., Azulay-Abulafia L., Ramos V., Obadia D.L., Rocha D.S., Souza V.F.M.: Case for diagnosis. *An Bras Dermatol* 2013, 88, 656-658.
5. Godić A.: Darier disease. A review of pathophysiological mechanisms. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2003, 12, 119-126.
6. Sanderson E.A., Killoran C.E., Pedvis-Leftick A., Wilkel C.S.: 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, 761-764.
7. Gordon-Smith K., Jones L.A., Burge S.M., Munro C.S., Tavadia S., Craddock N.: The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol* 2010, 163, 515-522.
8. Medeiros P.M., Alves N.R.M., Trujillo J.M., Silva C.C., Faria P.C.P., Silva R.S.: Segmental Darier's disease: a presentation of difficult diagnosis. *An Bras Dermatol* 2015, 90, 62-65.
9. Brazzelli V., Prestinari F., Barbagallo T., Vassallo C., Agozzino M., Borroni G.: Linear Darier's disease successfully treated with 0.1% tazarotene gel "short-contact" therapy. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 59-61.
10. Knulst A.C., De Baart La Faille H., Van Vloten W.A.: Topical 5-fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995, 133, 463-466.
11. Sfecci A., Orion C., Darrieux L., Tisseau L., Safa G.: Extensive Darier disease successfully treated with doxycycline monotherapy. *Case Rep Dermatol* 2015, 7, 311-315.
12. Itin P.H., Buchner S.A., Happle R.: Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000, 200, 254-257.
13. O'Malley M.P., Haake A., Goldsmith L., Berg D.: Localized Darier disease implications for genetic studies. *Arch Dermatol* 1997, 133, 1134-1138.

Received: 11.04.2017

Accepted: 5.08.2017

Otrzymano: 11.04.2017 r.

Zaakceptowano: 5.08.2017 r.

How to cite this article

Węglowska J., Rajkowska-Strojs K., Chrzanowska K.: Unilateral Darier's disease - case report. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 555-560. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71220>.