



Darier hastalığı: Dokuz olgunun klinik ve demografik özellikleri

Darier's disease: Clinical and demographic features of nine cases

● Sevil Savaş, ● Ayşe Esra Koku Aksu, ● Ebru Sarıkaya, ● Cem Leblebici*, ● Mehmet Salih Gürel

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, *Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Darier hastalığı otozomal dominant geçişli bir genetik keratinizasyon bozukluğudur. Bu makalede, 9 olguda hastalığın demografik, klinik ve histopatolojik muayene bulgularının ve tedavi sonuçlarının tartışılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği'nde 2008-2016 yılları arasında Darier hastalığı tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma periyodunda 9 hasta Darier hastalığı tanısı aldı; hastaların 6'sı erkek 3'ü kadın olup yaş ortalaması 32,5 idi. İki olgu aynı ailedendi (anne ve çocuk), diğer yedi olguda ise soygeçmişte Darier hastalığı saptanmadı. Hastalarımızda seboreik alan yerleşimli özellikle baş-boyun ve gövdeyi tutan keratotik papüller mevcuttu. Dört hastada el tutulumu, beş hastada tırnak lezyonları mevcuttu.

Sonuç: Darier hastalığı nadir görülen bir genodermatoz olup keratotik papüler lezyonlarla seyreden dermatozların ayırıcı tanısında akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Darier hastalığı, genodermatoz, akantolitik diskeratoz

Abstract

Background and Design: Darier's disease is a genetic disorder of keratinization with autosomal dominant inheritance. In the article presented here, demographical, clinical and histopathological findings and treatment outcome of Darier's disease are discussed with 9 cases.

Materials and Methods: We performed a retrospective study of all the patients diagnosed with Darier's disease at the Department of Dermatology of Istanbul Training and Research Hospital, between 2008 and 2016.

Results: During the observation period, we identified 9 patients with Darier's disease; 6 males and 3 females with a mean age of 32.5 years. Two cases were from the same family (mother and child) and no family history was found in the other seven patients. Skin lesions in the form of keratotic papules were noted in seborrheic areas, essentially the head-neck and trunk. Four patients had hand involvement, five patients had nail lesions.

Conclusion: Darier's disease is a rare genodermatosis and should be considered in the differential diagnosis of dermatoses with keratotic papular lesions.

Keywords: Darier's disease, genodermatosis, acantholytic dyskeratosis

Giriş

Darier hastalığı anormal keratinizasyon ile karakterize deri, tırnak ve mukoza tutulumunun görüldüğü otozomal dominant kalıtmı bir genodermatozdur ancak her zaman ailesel değildir¹. Sıklıkla ilk iki dekada ortaya çıkmakla birlikte

daha geç yaşta da başlayabilir^{2,3}. Yeni olguların 10 yıllık insidansı 4/milyon olduğu düşünülmektedir⁴.

Darier hastalığının hem generalize, otozomal dominant geçişli hem de lokalize veya segmental post zigotik formu görülebilir. Tanı tipik klinik görünüm ve akantolitik diskeratozun gösterildiği histoloji ile konur. Hastalığın karakteristik klinik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevil Savaş, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 554 261 68 54 E-posta: seaevil_87@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 22.01.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.12.2017

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4392-4671

görüntüsü seboreik bölgeleri ve fleksural alanları tutan skuamli, hiperkeratotik sarı kahverengi papül ve plaklardır⁵.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2008-2016 yılları arasında dermatoloji polikliniğimizde Darier hastalığı tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmamızın dizaynı retrospektif araştırma olduğu için etik kurul onayı alınmadı. Tanı, klinik özelliklere dayalı olup histopatolojik bulgular ile doğrulandı. Hastaların yaş, cinsiyet, semptomların başlangıç yaşı, aile hikayesi ve tedaviye cevapları gibi demografik ve klinik bilgileri hasta kayıtlarından elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS v.21.0 programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde gösterilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Bu olgu serisine yaşları 11 ile 67 arasında değişen (ortalama yaş 32,5) 6'sı erkek 3'ü kadın 9 hasta dahil edildi. Hastalığın başlangıç yaşı 8 ve 47 yaş arasında olup ortalama başlangıç yaşı 19,7 idi. İki hasta aynı ailedendi (anne ve çocuk), diğer yedi olguda ise soygeçmişte Darier hastalığı saptanmadı.



Resim 1. Seboreik bölgeleri tutan keratotik papüller, eritemli papüller, kahverengi krutlu papüller



Resim 2. El sırtında akrokeratozis verrüsiformis benzeri lezyonlar, ayak sırtında hiperkeratoz

Darier hastalığında kutanöz lezyonlar başlangıçta genellikle seboreik alanları tutar: çalışmamızdaki hastalarda baş-boyun, gövde, ekstremiteler, fleksural alanlar tutulmuştu (Resim 1). El tutulumu yaygın görülür ve 4 hastada el tutulumu mevcuttu. Hastaların üçünde el sırtında akrokeratozis verrüsiformis benzeri lezyonlar, birinde palmoplantar keratoderma gözlemlendi (Resim 2). Olgularımızda keratotik, eritemli, kahverengi-krutlu, verrüköz papüller, hipertrofik plaklar gözlemlendi. Olgularımızın birinde vücudun %80'inden fazlası tutulmuş olup, yüz ve ekstremitelerde yaygın verrüköz plaklar, yoğun skuamlanma ve fissürler ile şiddetli hastalık tablosu mevcuttu (Resim 3). Olgularımızın birinde baskın fleksural tutulum olup diğer alanlarda minimal tutulum mevcuttu (Resim 4). Bir olguda Blaschko çizgilerini izleyen lineer tarzda yerleşen keratotik papüller mevcuttu (Resim 5) (Tablo 1). Tüm olgularda yaz aylarında, sıcak, nem ve mekanik travma sonrası alevlenmeler gözlenmekteydi. Yedi olguda kaşıntı şikayeti vardı.

Tırnak tutulumu olguların 5'inde mevcuttu: longitudinal kırmızı beyaz çizgiler (4 olguda), subungal hiperkeratoz (2 olguda), tırnak distallerinde V şeklinde yarılma (4 olguda), distal çentiklenmeler (4 olguda) saptandı (Resim 6). Olgularımızın birinde bukkal mukozada papüler lezyonlar ve papüllerin birleşmesi ile oluşmuş plaklar saptandı.

Olguların histopatolojisinde suprabazal kleft ve epidermiste çok sayıda şeffaf halo ile çevrili santral yerleşimli, bazofilik ve piknotik nüveli, stratum korneumda uzun nüveli diskeratotik hücreler ("corps ronds", "grains") saptandı (Resim 7).

Olgularımızın birinde mental retardasyon saptandı. Dört olguya topikal retinoid ve streoid tedavisi başlandı, şikayetlerinde azalma saptanmakla birlikte tedavi kesimi ile nüks gözlemlendi. Şiddetli ve yaygın olan diğer 5



Resim 3. Yüz ve gövdede yaygın verrüköz papül ve plaklar, yoğun skuamlanma ve fissürler



Resim 4. Aksillar ve intergluteal sulkusda üzeri skuamli ve kahverengi krutlu papüller



Resim 5. Sol meme üzeri ve altından, orta hattan başlayarak sırtta doğru uzanan pembe renkli üzeri ince skuamli milimetrik papüller



Resim 6. Tırnaklarda longitudinal kırmızı beyaz çizgiler, tırnak distallerinde V şeklinde yarılma ve çentiklenmeler

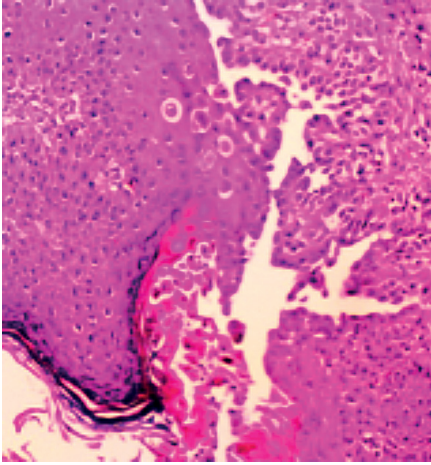
Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

Hasta numarası	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Yaş/cinsiyet	30/K	32/E	67/E	30/E	19/E	44/K	29/K	11/E	31/E
Tutulum yeri									
Baş-boyun		√	√	√	√	√	√	√	√
Gövde	√	√		√	√	√			√
Ekstremiteler				√	√	√	√	√	
Fleksural alanlar			√	√		√			
El		√				√	√	√	
Segmental	√								
Klinik özellikler									
Keratotik papüller		√	√	√	√	√	√	√	√
Eritemli papüller	√	√	√		√	√	√	√	√
Kahverengi/kurutlu papüller		√		√	√	√	√	√	√
Verrüköz papüller						√	√	√	
Hipertrofik plaklar						√			

K: Kadın. E: Erkek

Tablo 2. Literatürde yayınlanmış araştırmalar ile araştırmamızdaki olguların özellikleri

Kaynaklar	Çalışma periyodu	Olgu sayısı	Olguların yaş aralığı (yıl)	Hastalık pik başlangıç yaşı (yıl)	Aile hikayesi %	Tırnak tutulumu %	Fleksural lezyonlar %	Oral mukoza lezyonları %	Sistemik tedavi (oral retinoid) %
									Başarı oranı %
Burge ve Wilkinson ¹ , 1992	Belirtilmemiş	163	11-91	11-15	71	90	6	%13	61
Goh ve ark. ⁶ , 2004	1982-2002	24	18-53	11-20	21	50	13	%8	90
Zeglaoui ve ark. ⁷ , 2004	1971-2002	12	8-39	12-20	42	58	16	0	38
Bu araştırma	2008-2016	9	11-67	12-22	22	56	33	%11	100
									50
									50
									80



Resim 7. Epidermiste şeffah halo ile çevrili santral yerleşimli, piknotik nüveli (corps ronds), stratum korneumda uzun nüveli diskeratotik hücreler (grains) (hemataksilen&eosin x200)

Tartışma

Darier hastalığı nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalık olup deri, tırnak ve mukoz membranları tutar. Hastalıkta her iki cinsin eşit olarak etkilendiği ve prevalansın 1/36.000 ile 1/100.000 arasında değiştiği bildirilmektedir^{2,3}.

Çalışmamızda Darier hastalığının nadir görüldüğü vurgulanmaktadır ve 8 yıllık çalışma periyodunda 9 hastaya tanı konulmuştur. Goh ve ark.'nın⁶ yaptıkları çalışmada 20 yıllık periyotta 24 hastaya tanı konulmuştur. Zeglaoui ve ark.'nın⁷ 31 yıllık çalışma kapsamında 12 hasta tespit edilmiştir (Tablo 2).

Darier hastalığının moleküler temelinde sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz 2'yi kodlayan kodlayan *ATP2A* geninde mutasyon saptanmıştır. Bu gendeki mutasyon sonucu sarkoplazmik/endoplazmik retikulum pompasında inhibisyon olur ve kalsiyum sinyalizasyonundaki değişiklikler, anormal keratinosit farklılaşmasına neden olur. Sonuçta Darier hastalığının karakteristik özelliği olan "corps ronds" ve "grains" gibi diskeratotik hücreler ve akantoliz ile birlikte epidermal bağlantının kaybı oluşur⁸.

Hastalık otozomal dominant geçişli olmakla beraber ailesinde hastalık olmayan olguların ortaya çıkışı spontan mutasyon veya inkomplet geçişle olur⁹. Burge ve Wilkinson'un¹ çalışmasında %71 olguda, Zeglaoui ve ark.'nın⁷ çalışmasında %42 hastada aile hikayesi tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda olguların %22'sinde aile hikayesi saptandı (Tablo 2).

Deri bulguları genellikle yaşamın birinci veya ikinci dekadında başlar ve pubertede pik yapar¹⁰. Terleme, sebum atılımı veya bakteri florasındaki değişiklik hastalık aktivitesinin puberte döneminde artışına neden olabilir. Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı 8 ve 47 yaş arasında olup ortalama başlangıç yaşı 19,5 idi. Olgularımızın biri hariç hepsinde hastalık 24 yaş altında başlamıştı. Semptomları geç ortaya çıkan hastamızda hastalık başlangıç yaşı 47 idi.

İlk lezyonlar özellikle saçlı deri, nasolabiyal ve retroaurikular kıvrımlar, göğüs ve sırt gibi seboreik bölgelerde ortaya çıkar. Başlangıç lezyonları küçük, sert, deri renginde papüllerdir. Daha sonra papüllerin üzeri esmer-siyah renkte, yağlı krutlarla kaplanır. Zamanla lezyonlar birleşerek plaklar ve vejetan kitleler oluşturup kalın ve kirli bir görüntü oluştururlar. Derinin kıvrım yerlerindeki lezyonlar masere, kötü kokulu ve sıklıkla da sekonder enfekte olurlar^{11,12}. El ve ayak sırtlarında verruka

planaya benzer papüller, palmoplantar alanda punktat keratoz ve minik çukurcuklar bulunabileceği ve gruplaşmış papüler lezyonların, boynuzsu kalınlaşmaya sebep olduğu bildirilmektedir. Tırnaklarda incelme, fragilitte, subungual keratoz, kırmızı beyaz longitudinal çizgiler ve tırnak distalinde tipik V şeklinde çentiklenmeler, longitudinal fissürler görülebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde merkezleri deprese beyaz papüller şeklinde (kaldırım taşı manzarasında) mukozal lezyonlar görülür^{7,10-12}. Burge ve Wilkinson'un¹ çalışmasında %96 olguda akral lezyonlar, %90 olguda tırnak tutulumu, %6 olguda fleksural hipertrofik lezyonlar, %13 olguda oral mukoza lezyonları saptanmıştır. Zeglaoui ve ark.'nın⁷ çalışmasında %58 olguda tırnak distrofisi, %16 olguda fleksural lezyonlar saptanmış olup, oral mukoza tutulumu hiçbir hastada saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda %56 olguda ekstremitte tutulumu, %56 olguda tırnak tutulumu, %33 olguda fleksural lezyonlar, %11 olguda oral mukoza lezyonları saptandı (Tablo 2). Genellikle hastaların %80'inde kaşıntı gözlenir ve bazen bu kaşıntı dayanılmaz olabilir¹³. Çalışmamızdaki olguların %78'inde kaşıntı şikayeti mevcuttu.

Darier hastalığının lokalize, unilateral, zosteriform, akral, segmental, fleksural gibi varyantları tanımlanmıştır^{1,14}. Çalışmamızdaki olguların biri segmental Darier hastalığı ile uyumlu idi. Darier hastalığı olan olguların yaklaşık %10'nunda segmental Darier hastalığı gözlenir¹⁵. Bir olgumuzda baskın fleksural lezyonlar mevcuttu. Goh ve ark.'nın⁶ 24 olguluk çalışmasında 3 olguda fleksural Darier hastalığı saptanmış.

Darier hastalığına mental retardasyon, epilepsi, psikoz, manik depresif hastalıklar gibi psikonörolojik hastalıklar sıklıkla eşlik eder⁷. Çalışmamızdaki olguların birinde mental retardasyon mevcuttu.

Darier hastalığının patolojisinde hem diskeratoz hem de akantolizis görülür. Akantolizis sonucu suprabazal kleft oluşur. Diskeratotik hücrelerden olan "corps rond" stratum spinosum ve stratum granulosumda görülen piknotik nükleuslu, saydam perinükleer halo ile çevrili eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. "Grains" ise stratum korneumda lokalize keratohyalin granülleri içeren oval hücrelerdir¹². Çalışmamızdaki olguların histopatolojik özellikleri tanıyı desteklemektedir.

Hastalık ısı ve nem ile şiddetlendiği için özellikle yaz aylarında sıcak ortamlardan kaçınma, güneşten koruyucu kremler alevlenmeleri önler⁷. Hafif seyirli formlarda nemlendiriciler (özellikle üre veya laktik asit içerenler skuamı ve iritasyonu azaltır), güneş koruyucular, topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler döküntünün ilerleyişini durdurmamakla birlikte kaşıntıyı azaltmaya yardımcı olur ve retinoidlerin iritasyonunu azaltmak için kombine edilebilir. Klasik topikal retinoidler ve tazaroten ve adapalen gibi yan etkisi düşük topikal retinoidler lokalize hastalığı kontrol altına almakta etkilidir^{12,16,17}. Yaygın ve ciddi olgularda en etkili tedavi oral retinoidlerdir (asitretin, isotretinoin, etretinat) ve olguların %90'ında klinik cevap iyidir⁷. Çalışmamızda hafif/orta şiddette ve lokalize formda olan %44 olguya topikal retinoid ve steroid tedavisi verildi. Hastaların şikayetlerinde gerileme saptanmakla birlikte tedavi kesimi ile nüks gözlemedi. Olguların %56'sına oral retinoid verildi ve %80'inde tedaviye iyi yanıt elde edildi. Çalışmamızda oral retinoid tedavisine yanıt oranı diğer çalışmalar ile benzerdi (Tablo 2)^{1,6,7}.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yürütülmesi çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç

Keratotik papüller lezyonlarla seyreden dermatozların ayırıcı tanısında nadir görülen Darier hastalığını ve hastalığın klinik çeşitliliğini vurgulamak amacıyla bu olguların sunulması uygun bulundu.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızın dizaynı retrospektif araştırma olduğu için alınmadı.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.S., E.S., M.S.G., Konsept: S.S., A.E.K.A., M.S.G., Dizayn: S.S., A.E.K.A., M.S.G., Veri Toplama veya İşleme: S.S., M.S.G., Analiz veya Yorumlama: S.S., A.E.K.A., M.S.G., C.L., Literatür Arama: S.S., Yazan: S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Burge SM, Wilkinson JD: Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
2. Svendsen IB, Albrechtsen B: The prevalence of dyskeratosis follicularis (Darier's disease) in Denmark: an investigation of the heredity in 22 families. *Acta Derm Venereol* 1959;39:256-69.
3. Munro CS: The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
4. Wilkinson JD, Marsden RA, Dawber RPR: Review of Darier's disease in the Oxford region. *Br J Dermatol* 1977;97:15-6.
5. Engin B, Kutlubay Z, Erkan E, Tüzün Y: Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33:448-51.
6. Goh BK, Ang P, Goh CL: Darier's disease in Singapore. *Br J Dermatol* 2005;152:284-8.
7. Zeglaoui F, Zarea I, Faza B, et al: Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:114-7.
8. Szigeti R, Kellermayer R: Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J Invest Dermatol* 2006;126:2370-6.
9. Hakuno M, Akiyama M, Shimizu H, Wheelock MJ, Nishikawa T: Upregulation of P-cadherin expression in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol* 2001;28:277-81.
10. Sehgal VN, Srivastava G: Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. *Int J Dermatol* 2005;44:184-92.
11. Pişkin S, Özyılmaz F, Akgün N, Durukan N: Darier Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2000;10:206-8.
12. Burge S, Hovnanian A: Acantholytic Disorders of the Skin. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8'inci Baskı. The McGraw-Hill Companies 2012;550-6.
13. Hulatt L, Burge S: Darier's disease: hopes and challenges. *J R Soc Med* 2003;96:439-41.
14. Wada T, Shirakata Y, Takahashi H, et al: A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the ATP2A2 mutation. *Br J Dermatol* 2003;149:185-8.
15. Tous Romero F, Burillo Martinez S, Raya-Morales C, Gargallo-Moneva V, Maronas-Jimenez L: Segmental lesions along blaschko s lines in an elderly man. *Dermatol Online J* 2016;22.
16. Casals M, Campoy A, Aspiolea F, Carrasco MA, Camps A: Successful treatment of linear Darier's disease with topical adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:237-8.
17. Burkhart CG, Burkhart CN: Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:1001-2.