

Asitretin ile Tedavi Edilen Darier Hastalığı Olgusu

Dilek Peker, Ekrem Aktaş, Olgun Konaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Darier hastalığı; vücutta özellikle yüz, gövde ve ekstremitelerin fleksural bölgelerinde birleşme eğilimi gösteren, kirlî, verrüköz, papüler lezyonlarla karakterizedir. Hastalık epidermiste keratinizasyon bozukluğu ve tırnak ile müköz membranlarda değişikliklerle seyreden, otozomal dominant bir bozukluktur. Epidermisi etkileyen diğer bir çok genodermatozda olduğu gibi topikal ve sistemik retinoidlerle tedavi edilerek iyileşir. Darier hastalığının nadir görülmesi ve olgumuzun asitretine olumlu cevap vermesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Darier hastalığı, keratozis folikülaris

Peker D, Aktaş E, Konaş O. Asitretin ile tedavi edilen Darier hastalığı olgusu. TÜRKDERM 2004; 38: 292-296

Summary

Darier's disease is characterized by dirty, warty, papular excrescences that tend to coalesce into patches on symmetrical areas of the face, trunk and flexures of extremities. The disease is an autosomal dominant disorder with altered keratinization of the epidermis nails and mucous membranes. As with several other genodermatoses affecting the epidermis, the disease is improved by therapy with topical or systemic retinoids. Herein we reported a case of Darier's disease for the rarity of condition and clinical response to systemic acitretin therapy in our case.

Key Words: Darier's disease, keratosis follicularis

Peker D, Aktaş E, Konaş O. Report of a case Darier's disease that treated with acitretin. TÜRKDERM 2004; 38: 292-296

Darier hastalığı, Darier- White Hastalığı ve keratozis folikülaris olarak da adlandırılan ve ilk kez 1889 yılında Darier ve White tarafından bildirilen otozomal dominant geçişli bir keratinizasyon bozukluğudur¹. Vücudun özellikle seboreik bölgelerini tutan ve yamalar şeklinde birleşebilen, simetrik papüler lezyonlarla karakterizedir². Darier hastalığı keratotik papüler lezyonlarla seyreden dermatozların ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

Olgu Sunumu

Yirmiyedi yaşında erkek hasta, 12 yaşından beri vücudunda ortaya çıkan grimsi kahverengi, yağlı görünümde, kabark ve kaşıntılı döküntüleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastamız bugüne kadar herhangi bir tedavi görmemişti. Soygeçmişinde benzer döküntü öyküsü yoktu. Hastalığının, özellikle yaz aylarında arttığı, kışın ise hafiflediği öğrenildi.

Fizik ve dermatolojik muayene: Hastanın genel durumu iyi, sistemik muayene bulguları normaldi.Yapılan dermatolojik muayenede yağlı görünümde, grimsi, koyu renkli papüler lezyonlar, yüz, gövde, kol ve bacakların fleksural bölgelerinde daha yoğun yerleşmekte olup tüm vücudu kaplıyordu. Lezyonlar özellikle gövdede birleşerek plaklar oluşturmuştu (Şekil 1- 2). Saçlı deride yağlı görünümde skuamli plakları vardı. El ve ayak tırnaklarında subungual hiperkeratoz ve diskolorasyon tespit edildi. Her iki ayak tabanı hiperkeratozikti. Mukozal tutulum yoktu. Hastanın psikiyatrik muayenesinde manifest bir patoloji saptanmamakla birlikte, özellikle yüzündeki lezyonlardan dolayı sosyal fobisi olduğu öğrenildi.

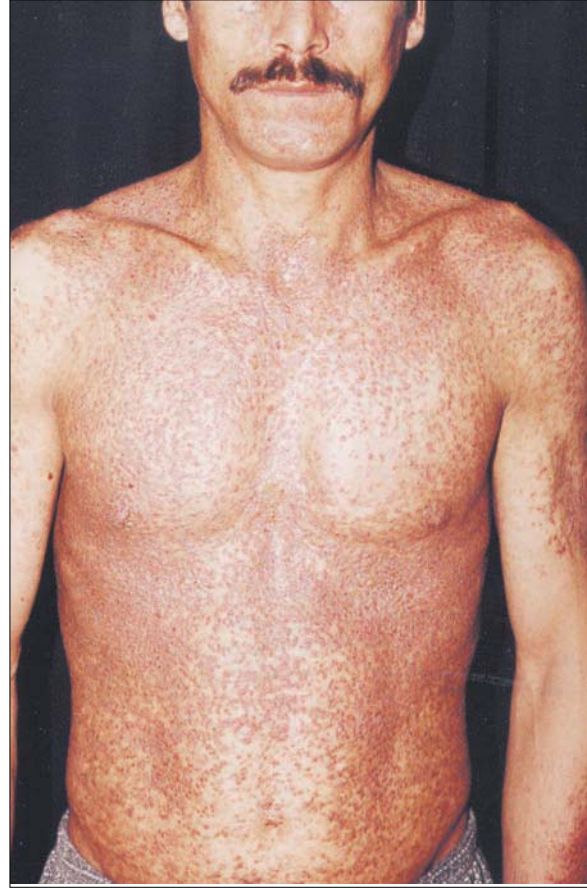
Laboratuar: Olgunun tam kan sayımı trigliserit ve kolesterol dahil rutin biyokimya değerleri normaldi. Gövdesinden alınan

Alındığı Tarih: 28.04.2003 **Kabul Tarihi:** 17.11.2003

Yazışma Adresi: Dr. Dilek Peker, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri

punch biyopsisinin histolojik tetkikinde, kesitlerde hiperkeratoz, parakeratoz ve papillomatoz izlendi. Subrabazal akantolizi ve vellüs yapıları, yer yer de deskuame hücreler içeren lakünler dikkati çekti. Epidermiste şeffaf halo ile çevrili santral yerleşimli, bazofilik ve piknotik nüveli, stratum korneumda uzun nüveli diskeratotik hücreler (corps ronds, grains), Darier hastalığını destekler nitelikteydi (Şekil 3).

Kliniğimize yatırılan hastanın tedavisinde topikal olarak % 0.1 adapalen jel ve nemlendirici krem, sistematik olarak ise 0.5 mg/kg/gün asitretin tedavisine başlandı. 15 gün sonra taburcu edilen hasta iki ay sonra kontrole geldi. Kontrolündeki muayenesinde papüler lezyonlarının deri seviyesine inmiş olduğu görüldü (Şekil 4-5). Hastamız psikolojik sıkıntılarının da oldukça azalmış olduğunu ifade etti.



Şekil 1: Papüler lezyonların önden görünümü.

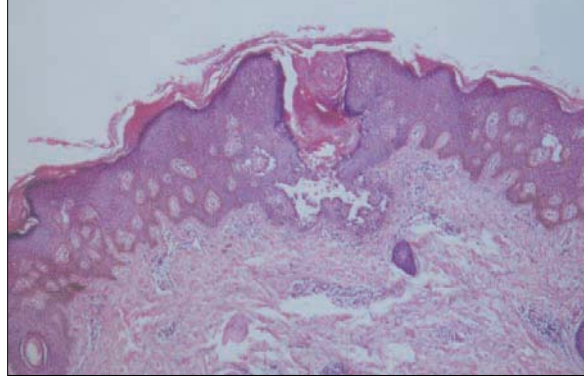
Tartışma

Darier hastalığı ,sadece deriyi değil, tırnak ve müköz membranları da tutabilen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. En erken görülen cilt lezyonları küçük, sert ve ten rengindeki papüllerdir. Hastalık kronikleştikçe, lezyonların rengi koyulaşarak gri, kahverengi ve yağlı bir görünüm alır². El sırtı ve ayaklarda yerleşen verrüköz papüller ve vücudun kıvrım bölgelerini tutan vejetatif lezyonlar, hastalığa eşlik edebilir^{2,3}. Olgumuzun da el sırtlarında verrüköz lezyonlar bulunmaktaydı. Klinik olarak vejetatif lezyonları olmamakla birlikte, aksillar ve genital bölgede belirgin bir kokuya sahipti. Darier hastalığı'nda saç genellikle normal olmakla beraber , saçlı deri sıklıkla kalın, yağlı skuam ve krutlarla kaplanmıştır¹. Olgumuzda da saçlı deride yağlı skuamli plaklar bulunmaktaydı. El içi ve ayak tabanında punktat keratoz ve minik çu-

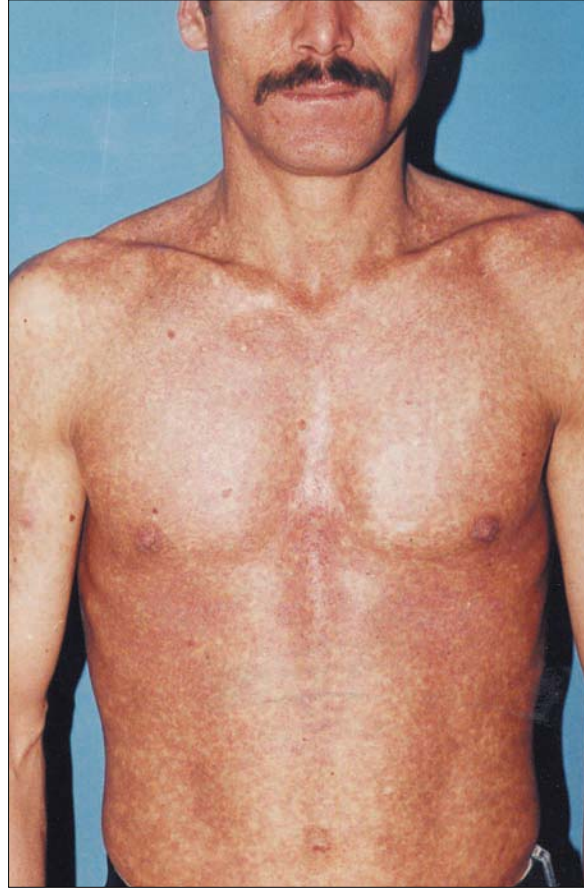


Şekil 2: Papüler lezyonların arkadan görünümü.

kurcuklar bulunabileceği ve grupe yerleşmiş papüler lezyonların, boynuzsu kalınlaşmaya sebep olduğu bildirilmektedir^{2,3}. Hastamızda ise ayak tabanında hiperkeratoz dışında bir bulgu yoktu. Darier hastalığının



Şekil 3: Gövdedeki lezyonların patolojik görünümü.



Şekil 4: Tedavi sonrası lezyonların önden görünümü.

da, tırnaklarda subungual hiperkeratoz, fragilité, beyaz ve kırmızı renkte longitudinal çizgiler ve serbest kenarda tipik "V" şeklinde trianguler çentiklenme görülür^{1,2}. Darier hastalığında tipik bir görünüm olan trianguler çentikleşme hastamızda bulunmamaktaydı, bununla birlikte subungual hiperkeratoz ve diskolaryasyon belirgindi. En sık görülen müköz membran lezyonları ; beyaz, ortası çökük papüller olarak gösterilmektedir. Lezyonlar, verrüköz beyaz plaklar şeklinde de olabilir^{1,2}. Olgumuzda ise mukozal tutulumun olmadığı gözlemlendi. Hastaların şikayetlerinde genellikle yaz aylarında bir artış olduğu görülmektedir⁴. Kışları ise spontan olarak düzelme eğilimi vardır. Hastamız da yaz aylarında şikayetlerinde artma olduğunu belirtmekteydi. Darier hastalığında yaygın herpes simpleks enfeksiyonu ve bakteriyel enfeksiyonların da sık görüldüğü, ancak immünolojik bir bozukluğun olmadığı belirtilmektedir^{3,5}. Bunların dışında



Şekil 5: Tedavi sonrası lezyonların arkadan görünümü.

son zamanlarda yapılan çalışmalar, afektif duygulanım bozuklukları, epilepsi, ensefalopati ve mental retardasyon gibi nöropsikiyatrik anormalliklerin de hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir^{6,7}. Olgumuzun psikiyatrik muayenesi normal olmakla birlikte sosyal fobisi ve hafif derecede mental retardasyonu bulunmaktaydı.

Darier hastalığı, otozomal dominant geçişli, anormal keratinizasyona neden olan bir genodermatozdu². Hastalık otozomal dominant geçişli olmakla beraber sporadik vakalar da bildirilmiştir⁸. Bizim hastamızın da soygeçmişinde benzer bir hastalık hikayesi bulunmamaktaydı. Hastalıkta her iki cinsin eşit olarak etkilendiği ve prevalansın 1/ 55.000 ile 1/100.000 olduğu bildirilmektedir^{2,3}. Ülkemizden de yayınlanmış vakalar olup nadir görülen hastalıklar arasında yer aldığı bildirilmiştir^{9,10}.

Darier hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemektedir . Hastalığın histopatolojisinde, anormal keratinizasyon ve akantolizi ile birlikte epidermal bağlantının kaybı karakteristikdir¹.

En çok göze çarpan özellikler; hiperkeratoz, parakeratoz ve akantozdur . Bazofilik nükleuslu, akantolitik diskeratotik keratinositler "corps ronds" ve sıklıkla stratum korneumda bulunan, piknotik nükleuslu hücreler " grains" tipiktir². Bizim olgumuzda da histopatolojik görünüm tanyu desteklemiştir.

Darier hastalığının tedavisinde, hafif seyirli formlarda nemlendirici ve güneş koruyucuların yeterli olduğu bildirilmektedir³. Güneş koruyucu ve topikal askorbik asidin, UVB nin zararlı etkilerini önlediği gösterilmiştir¹¹. Lokalize hastalık için topikal retinoidlerin etkili olduğu görülmüştür². Ancak topikal retinoidlerin irrite edici etkileri nedeniyle son zamanlarda yan etkisi düşük bir topikal retinoid olarak geliştirilen tazaroten tercih edilmektedir¹². Tazaroten dışında % 0.1 adapalen jel ile de lokal yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir¹³.

Hastamızda da bu nedenle adapalen jel kullanılmıştır. Hipertrofik lezyonların tedavisinde cerrahi yöntemler, dermabrazyon ve elektrocerrahi faydalıdır^{14,15,16}. Yaygın ve ciddi vakalarda daha çok izotretinoin ve asitretin tercih edilmektedir². İzotretinoinin 1-2 mg/kg/gün ve asitretinin 0.5 mg/kg/günlük doz-

larda verilmesiyle etkili olduğu bildirilmiştir¹⁷. Asitretinin Darier hastalığındaki etkinliğine dair literatürde pek çok yayın bulunmaktadır. Ortalama üç aylık takiplerde lezyonlarda orta derecede ve tama yakın düzelmeler olduğu gösterilmiştir^{18, 19, 20}. Tek başına asitretin ile beş hastada yapılan bir çalışmada da dört hastanın tamamen iyileştiği gösterilmiştir²¹. Asitretin kullanımı sırasında ortaya çıkan en sık yan etkilerin diffüz alopesi ve serum trigliserid düzeylerindeki artış olduğu ve tedavinin kesilmesine neden olduğu bildirilmektedir²².

Olgumuza Darier hastalığı tanısı, tipik klinik görünümü ve spesifik histopatolojik bulgularının tespiti nedeniyle konuldu. Hastamızın lezyonlarının yaygın olması nedeniyle asitretin 0.5 mg/kg/gün dozda başlandı. Topikal olarak da % 0.1 adapalen jel tedaviye eklendi. Olgumuzun tedaviyi bırakmasını gerektiren herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadı. İki ay sonraki kontrolünde, papüler lezyonlarının deri seviyesine inmiş olduğu görüldü.

Olgumuzda olduğu gibi ciddi lezyonları olan hastaların nadir görülmesi ve sistemik asitretin tedavisine iyi cevap vermesi nedeniyle olgu olarak bildirilmesi uygun bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Lowell A. Goldsmith, Howard P. Baden: Dermatology in General Medicine. Fifth Ed.USA. The McGraw-Hill, 1999; 614-619.
2. Odom RB, James WD, Berger TG: Disease of the skin. Ninth Ed. Philadelphia, A Harcourt Health Sciences Company, 2000;716-718.
3. W.A.D. Griffiths, M.R.Judge&I.M.Leigh: Textbook of Dermatology. Sixth Edition. Oxford, Blacwell Science KK, 1998; 1546-1548.
4. Heo EP, Park SH,Yoon TJ: Induction of Darier's disease by repated irradiation by ultraviolet B, protection by sunscreen and topical ascorbik asid. J. Dermatol 2002;29:670-674.
5. Halevy S: Immünologic studies in Darier's disease. İnt J Dermatol 1988; 27:1001.
6. Craddock N: Familial co-segregation of major affective-disorder and Darier's disease. Br J Psychiatry 1994;164: 355.
7. Hellwig B: Darier's disease and psycosis. Psychiatry Res 1996;38:205-207.
8. Hakuno M,Akiyoma M, Shimiu H,Wheelock MJ: Upregulation of P- cadherin expression in the lesional skin of pemfigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. J Cutan Pathol 2001;28:271-281.

9. Şenol M, Özcan A, Tecimen T: İki Ailede Darier hastalığı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1995;2:65-68.
10. Özcan S, Gür AR, Aras N: Taştan B. Darier-White Olgu-su-Keratosis Folikularis. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 1990 B;71.
11. Heo EP, Park SH, Yoon TJ: İnduction of Darier's disease by repeated irradiation by ultraviolet B, protection by sunscreen and topical ascorbic acid. J Dermatol 2002;29:455-458.
12. Burkhard CG, Burkhard CN: Tazarotene gel for Darier's disease. J Am Acad Dermatol 1998;38:1001-1002.
13. English JC: Effectiv treatment of localized Darier's disease with adapalen 0.1% gel. Cutis 1999; 63:227-230.
14. Wheeland RG, Gilmore WA: The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. J Dermatol Surg Oncol 1985;11:420-423.
15. Toombs EL, Peck GL: Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15:1277-1280.
16. Zachariae H: Dermabrasion in Darier's disease. Acta Derm Venereol 1979;59:184-185.
17. Dicken CH, Bauer EA, Hagen PG: İsotretinoin treatment of Darier's disease. J Am Acad Dermatol 1982; 6:721-726.
18. Berbis P: Ann Dermatol Venereol, Acitretine 2001;128:737-745.
19. Kotta R, Reed J, Wolf JE: Cornifying Darier's disease. İnt J Dermatol 2000;39:844-845.
20. Blachet-Bordon CJ: Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Result of an open study. Am Acad Dermatol 1991; 24:982-986.
21. Dooren-Greebe RJ: Acitretin monotherapy in darier's disease. Br. Dermatol 1989;121:373-379.
22. Lauharata J: Clinical and ultrastructural effects of acitretin in Darier's disease. Acta Derm Venereol 1988;68:492-498.