

Type 1-segmentale morbus Darier

R.J. de Jonge¹, A.H.A.G. Ooms², R. Torenbeek³, M.C.G. van Praag⁴

¹ Destijds oudste co-assistent, afdeling dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, momenteel anios Chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Destijds aios Pathologie, Pathan B.V., Rotterdam, momenteel aios Pathologie, afdeling pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Patholoog, Pathan B.V., Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag

Franciscus Gasthuis

Afdeling Dermatologie

Kleiweg 500

3045 PM Rotterdam

E-mail: m.vanpraag@franciscus.nl

Morbus Darier (MD), ook bekend als dyskeratosis follicularis is een autosomaal dominant overervende huidaandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen.¹ Klinisch worden typische symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien. Mozaïcisme is beschreven bij MD, veroorzaakt door postzygotische mutaties, waarbij gelokaliseerde huidafwijkingen ontstaan in een segmentale distributie volgens de lijnen van Blaschko.² Bij deze gelokaliseerde vorm is het aangedane gebied klinisch en histologisch identiek aan gegeneraliseerde MD. Er zijn twee verschillende typen gelokaliseerde MD bekend, die zich van elkaar onderscheiden op basis van klinische expressie en pathogenese.³ Wij presenteren een casus met unilaterale segmentale MD, gezien op de polikliniek Dermatologie, in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam en bespreken de pathologie en therapeutische mogelijkheden van segmentale MB.

CASUS

Anamnese

Op de polikliniek Dermatologie presenteerde zich een 64-jarige patiënte met persisterende, mild jeukende en irriterende rode huidafwijkingen aan de linkerflank, die enkele maanden aanwezig was. Haar klachten leken bij warmte toe te nemen. Behandeling met clobetasol propionaat crème gedurende twee weken had weinig effect. Haar voorgeschiedenis vermeldt ruim tien jaar recidiverende huidafwijkingen in het aangedane gebied: dit is echter nooit geobjectiveerd door een dermatoloog. Daarnaast vermeldt haar medische voorgeschiedenis psoriasis, atriumfibrilleren en atriumflutter, waarvoor ze geen medicatie gebruikt. De dermatologische familieanamnese was blanco.



Figuur 1. Linkerflank: unilateraal gelokaliseerde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels.



Figuur 2. Linkerflank: distributie volgens de lijnen van Blaschko.

rende twee weken had weinig effect. Haar voorgeschiedenis vermeldt ruim tien jaar recidiverende huidafwijkingen in het aangedane gebied: dit is echter nooit geobjectiveerd door een dermatoloog. Daarnaast vermeldt haar medische voorgeschiedenis psoriasis, atriumfibrilleren en atriumflutter, waarvoor ze geen medicatie gebruikt. De dermatologische familieanamnese was blanco.

Lichamelijk onderzoek

De linkerflank toonde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels (figuur 1). De laesies hadden een unilaterale lokalisatie en verliepen volgens de lijnen van Blaschko (figuur 2). Er waren geen nagel- of slijmvliesafwijkingen.

Differentiële diagnose

Segmentale MD, epidermale naevus met hyperkeratose, blaschkitis, herpes simplex of herpeszosterinfectie.

Histologisch onderzoek

Een biopt van een erythemateuze hyperkeratotische papel toonde aan de randen normale epidermis. Centraal in het biopt was er verlenging van de retelijsen met suprabasale acantholyse in de epidermis met dyskeratose zichtbaar. Hierbij tevens overliggende hyperkeratose met parakeratose. In de oppervlakkige dermis werd er een weinig uitgesproken perivasculair lymfocytair infiltraat met pigmentincontinentie gezien. Dieper in de dermis waren geen afwijkingen. Concluderend: acantholytische dyskeratose passend bij MD (figuur 3 en 4).

Diagnose

Unilaterale segmentale morbus Darier.

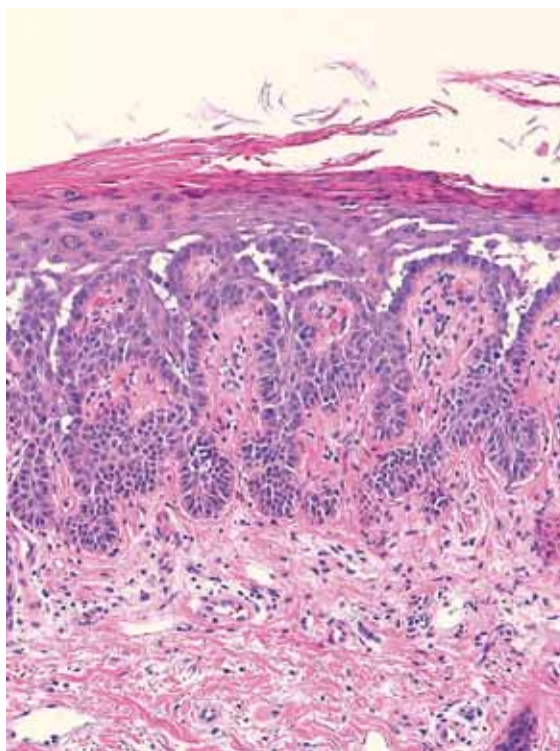
Therapie en beloop

Als behandeling werd gestart met tretinoïne 0,02% crème en ureum 10% crème. Tevens werd geadviseerd goede zonprotectie te gebruiken en hitte te vermijden. Bij de laatste poliklinische controle na vier weken behandeling was er sprake van een geringe verbetering.

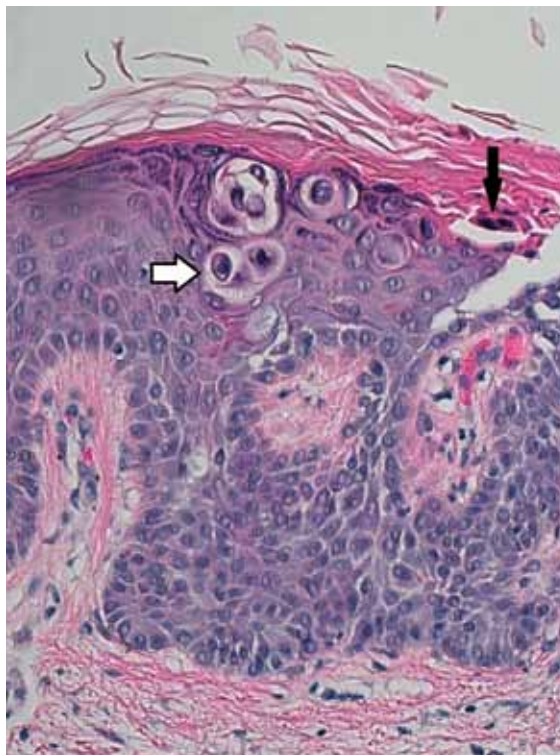
BESPREKING

MD is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen, gelokaliseerd op chromosoom 12q23-24.1¹, coderend voor een sarco/endoplasmatisch reticulum Ca²⁺-ATPase isoform 2-pomp (SERCA2).⁴ Als gevolg van een defect in de Ca²⁺-pomp is er een verstoorde adhesie tussen keratinocyten resulterend in histologische veranderingen zoals dyskeratose en acantholyse.¹ De prevalentie wordt geschat op 1:30000-100000.⁵ De ziekte presenteert zich vaak op 6- tot 20-jarige leeftijd.⁶ Klinisch worden symmetrisch gerangschikte rode of bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien, met name in de seborroïsche regionen. Expositie aan warmte, zweet en zonlicht kunnen de klachten verergeren.⁶ Naast huidafwijkingen kunnen ook nagelafwijkingen⁵ (fragiliteit, splijting, onychorrexie en subunguale hyperkeratose) en mucosa-afwijkingen⁷ voorkomen. Spontane regressie is zeldzaam.

De gelokaliseerde vorm van MD werd in 1906 voor het eerst beschreven door Kriebich.⁸ De prevalentie van segmentale Darier is onbekend maar wordt geschat op ongeveer 10% van alle gevallen van MD.⁹ Momenteel wordt er onderscheid gemaakt tussen twee segmentale varianten van autosomaal dominante huidafwijkingen met genetisch mozaïsme.¹⁰ Bij type 1 ontstaat mozaïsme door een somatische postzygotische mutatie in het ATP2A2-gen in een gezond embryo, waardoor heterozygositeit voor de mutatie ontstaat.¹⁰ De aanwezigheid van mozaïsme voor de ATP2A2-mutatie bij deze variant is op



Figuur 3. Lesionaal huidbiopt (H & E-kleuring 10x): hyperkeratose en suprabasale acantholyse met dyskeratose.



Figuur 4. Lesionaal huidbiopt (H & E-kleuring 20x): corps grains (zwarte pijl) en ronds (witte pijl).

moleculair niveau bevestigd.² Klinisch vertonen deze patiënten unilaterale segmentale huidafwijkingen volgens de lijnen van Blaschko waarbij de omliggende huid geheel normaal is en er geen nagelafwijkingen worden gezien. Tevens betreft het meestal een blanco familieanamnese voor de aandoening. Sartori-Valinotti et al. hebben recent meerdere casus

beschreven met late presentatie van deze huidaandoening uiteenlopend van 29 tot 67 jaar.¹¹

Type 2 ontstaat in een embryo met een al bestaande heterozygote ATP2A2-kiembaanmutatie, waarbij een extra postzygotische mutatie door bijvoorbeeld mitotische recombinatie of non-disjunctie, optreedt. Dit leidt tot verlies van heterozygositeit met als gevolg homozygositeit dan wel hemizygositeit voor de onderliggende mutatie.¹⁰ Klinisch toont dit type, naast het symmetrische fenotype van gegeneraliseerd MD, segmentaal getroffen gebieden met een toegenomen ernst van het ziektebeeld.³ Soms is deze vorm de eerste uiting van gegeneraliseerd MD.

De diagnose segmentale MD wordt gesteld op basis van het typische klinische en histologische beeld. In onze casus betreft het een type 1 MD vanwege de beperkte unilaterale aangedane huid op de romp volgens de lijnen van Blaschko zonder andere huid-, nagel- en slijmvliesafwijkingen in combinatie met de bevindingen in het histologisch beeld. Voor de differentiële diagnose moet er gedacht worden aan segmentale morbus Grover en segmentale ziekte van Hailey Hailey.^{12,13}

Behandeling van segmentale MD is gelijk aan die van gegeneraliseerde MD. Een curatieve therapie is vooralsnog niet voorhanden. De behandeling is moeilijk en berust voornamelijk op symptoombestrijding en het voorkomen van een secundaire bacteriële infectie. Patiënten dienen uitleg te krijgen over de uitlokkende factoren. Het advies aan patiënten met MD is om de huid koel te houden en transpireren te verminderen door middel van lichte kleding, vermijding van zonlichtexpositie, goede zonprotectie gebruiken en afzien van een verblijf in warme klimaten.

Patiënten met een milde of segmentale vorm van MD kunnen vaak goed behandeld worden met een emolliens zoals ureum 10% crème, lokale corticosteroiden (klasse 2 of 3) of topicale retinoiden zoals tretinoïne en adapaleen. Patiënten met een ernstige of uitgebreide vorm van MD wordt geadviseerd te starten met orale retinoiden zoals acitretine of isotretinoïne.

SAMENVATTING

Morbus Darier (MD) is een zeldzame autosomaal dominant overervende huidaandoening. Karakteristieke huidafwijkingen zijn symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques. Mozaïcisme is beschreven bij MD waarbij de huidafwijkingen een segmentale distributie tonen. In dit artikel beschrijven wij een 64-jarige patiënte waarbij op basis van het klinisch en histopathologisch beeld de diagnose type 1-segmentale MD werd gesteld. Tevens bespreken we de pathogenese en therapeutische modaliteiten bij segmentale MD.

TREFWOORDEN

morbus Darier – segmentale morbus Darier – ATP2A2

LITERATUUR

1. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271-7.
2. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovmanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier disease. *J Invest Dermatol* 2000;115:1144-7.
3. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000;200:254-7.
4. MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca²⁺ transport by sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺-ATPases. *J Biol Chem* 1997;272:28815-28.
5. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
6. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
7. Bernabé DG, Kawata LT, Beneti IM, Crivellini MM, Biasoli ER. Multiple white papules in the palate: oral manifestation of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e270.
8. Kriebich K. Zum wesen der psoropsoriasis Darier. *Arch Dermatol Syphilol* 1906;80:367.
9. Griffiths WAD, Leigh IM, Judge MR: Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM: eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1998;1483-588.
10. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997;133:1505-9.
11. Sartori-Valinotti JC, Peters MS, Wieland CN. Segmental type 1 Darier disease: a case series highlighting late-onset disease. *Br J Dermatol* 2015 Feb 1.
12. Asahina A, Ishiko A, Saito I, Hasegawa K, Sawamura D, Nakano H. Grover's disease following multiple bilateral Blaschko lines: a rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology* 2012;225:183-7.
13. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:712-4.

SUMMARY

Darier Disease (DD) is a rare autosomal dominant genetic skin disorder. Characteristic skin changes consist of symmetrically distributed red to brown hyperkeratotic papules and plaques. Mosaicism has been described in DD in which the skin disorder shows a segmental distribution. In this article we report a 64-year-old patient diagnosed with type 1 localized Darier's disease based on the clinical and histopathological features. In addition, we review the pathogenesis and therapeutic modalities of localized DD.

KEYWORDS

Darier's disease – localised Darier's disease – ATP2A2