

BOALA DARIER – DOUĂ CAZURI CLINICE

DARIER DISEASE – TWO CLINICAL CASES

VIRGIL PĂTRAȘCU*, ALEXANDRA GEORGIANA BOCÎRNEA*, BIANCA ADELA CISMARU-IANCU*,
RALUCA NICULINA CIUREA**

Rezumat

Introducere. Boala Darier, cunoscută și sub numele de Keratoză foliculară, Diskeratoză foliculară sau boala Darier-White, este o genodermatoză transmisă autozomal dominant cu penetranță variabilă. Boala apare la nivel mondial, cu o prevalență de 1-4 cazuri la 100.000 de locuitori. În forma clasică a bolii leziunile sunt însoțite de prurit și apar cel mai frecvent pe zonele seboreice (torace anterior, posterior, gât, urechi, frunte, scalp și zona inghinală), dar pot implica și alte zone ale corpului. Leziunile au adesea miros neplăcut datorită suprainfecției bacteriene. Boala poate afecta unghiile și mucoasele, dar se poate asocia și cu tulburări psihice precum epilepsia, schizofrenia și tulburările de dispoziție. Prezentăm 2 bolnavi cu boala Darier având ca obiectiv evidențierea aspectelor clinico-evolutive, histopatologice și terapeutice ale bolii.

Pacienți și metodă. Prezentăm două cazuri diagnosticate clinic și histopatologic cu boală Darier, particularizate prin vârsta de debut și prin interesarea predominantă a pliurilor la unul dintre bolnavi. La cazul I tratamentul efectuat a fost cu Medrol 32 mg (1cp/zi), Ranitidină 150 mg (2cp/zi), Levocetirizină 5mg (1 cp/zi), amoxicilină/acid clavulanic 875/125 mg (1 cp la 12h), iar local s-a aplicat Fluticazonă propionat. La cazul II am efectuat tratament cu Desloratadină 5 mg (1cp/zi), Ciprofloxacina 500 mg (1 cp la 12h), iar local s-a aplicat Propionat de fluticazonă. La externare ambii pacienți au

Summary

Introduction. Darier's disease, also known as Keratosis follicularis, Diskeratitis follicularis or White-Darier disease, is a dominant autosomal genodermatosis, with a variable penetrance. The worldwide prevalence of the disease is 1-4 cases/100.000 people. In the classical form of the disease, the lesions are frequently observed on the seborrheic regions (trunk, neck, ears, forehead, scalp and inguinal area), but they can also affect other areas. The lesions have a particular smell because of the bacterias present at their surface. The disease can affect the nails and mucosae and it can also be associated with epilepsy and schizophrenia. We are going to present 2 patients with Darier disease our goal being to highlight the clinico-evolutive, histopathological and therapeutical aspects of the disease.

Patients and method. We present two cases of Darier disease, clinically and histopathologically diagnosed. The particularities of this cases are represented by the on set age and the disposition of the lesions. The first patient received Medrol 32 mg (1 cp/day), Ranitidine 150 mg (2cp/day), Levocetirizine 5 mg (1 tb every 12 h), Amoxicilline/Clavulanic Acid 875/125 mg (1 cps/day), and the local treatment implied Fluticazone propionat. The second patient received Desloratadine 5 mg (1 cp/day), Ciprofloxacin 500 mg (1cp every 12 h) and the local treatment implied Fluticazone propionat. Both patients were discharged and received treatment with Acitretin 20 mg/day, antihistatimics, hepatic protectors and 3rd class dermatocorticoids.

* Departamentul de dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.
Dermatology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

** Departamentul de Patologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.
Pathology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

primit tratament cu Acitretin 20 mg/zi, antihistaminic, protector hepatic și local dermatocorticoid de clasă III.

Rezultate. Examenul histopatologic a confirmat diagnosticul de boală Darier. La examenul obiectiv ambele cazuri prezentau modificări unghiale în cadrul bolii (striuri longitudinale și oniciliză la nivelul unghiilor mâinilor), iar cazul al II-lea prezenta hiperkeratoză palmo-plantară și papule verucoase, hiperkeratozice pe fața dorsală a mâinilor. Scorul DLQI a relevat un efect important asupra calității vieții (la cazul I scorul a fost 16, iar la cazul al II-lea a fost 13). Evoluția la o lună de la inițierea tratamentului a fost ușor favorabilă.

Concluzii. Boala Darier este o afecțiune cronică, cu evoluție ondulantă, cu exacerbări și remisiuni temporare, dar fără dispariția completă și definitivă a leziunilor. Consecințele psihosociale sunt date de aspectul erupției și mirosul neplăcut al leziunilor, boala Darier având un impact important asupra calității vieții, motiv pentru care se impune calcularea scorului DLQI.

Cuvinte cheie: boala Darier, genodermatoză, papule keratozice foliculare, evoluție, tratament.

Intrat în redacție: 6.03.2017

Acceptat: 27.04.2017

Results. The histopathological exam confirmed the Darier disease diagnosis. Clinically, both patients presented with nail disorders (longitudinal striae and onycholysis affecting the fingernails). The second patient also presented palmo-plantar hiperkeratosis and hiperkeratotic verrucous papules on the back of the hands. The DLQI score revealed an important alteration of the life quality of these patients (in the first case, DLQI score was 16 and in the second case, the score was 13). After one month of treatment, the evolution was slightly improved.

Conclusions. Darier's disease is a chronic disease, with undulant evolution, with temporary exacerbations and remissions, but with no complete and definite resolution. The psycho-social consequences appear due to the aspect of the eruption and the unpleasant smell of the lesions. The disease has an important impact over the quality of the patient's life, this being the reason why we absolutely need to calculate the DLQI score.

Keywords: Darier disease, genodermatosis, keratosis follicularis, evolution, treatment.

Received: 6.03.2017

Accepted: 27.04.2017

Introducere

Boala Darier, cunoscută și sub numele de Keratoză foliculară, Diskeratoză foliculară sau boala Darier-White [1,2], este o genodermatoză transmisă autozomal dominant cu penetranță variabilă. [3]

A fost descrisă pentru prima dată de către dermatologul francez Ferdinand-Jean Darier și White în 1889, acesta din urmă fiind și primul care a descoperit natura genetică a bolii după ce a diagnosticat o mamă și o fiică.

Boala Darier apare la nivel mondial, cu o prevalență de 1-4 cazuri la 100.000 de locuitori. [4,5] În Slovenia, prevalența a fost estimată la 3,8/100.000 [6], în Scoția 1 la 30.000 [7], în nord-estul Angliei 1:36.000 [8], iar în Danemarca 1 la 100.000 de locuitori. [9] Boala afectează ambele sexe și toate grupurile etnice.

Pacienți și Metodă

Prezentăm 2 bolnavi cu boală Darier, având ca obiectiv evidențierea aspectelor clinico-evolutive, histopatologice și terapeutice ale bolii.

Bolnavii au fost investigați clinic și paraclinic, iar tratamentul efectuat a fost complex (sistemic și topic) la ambele cazuri.

Introduction

Darier's disease, also known as Keratosis follicularis, Diskeratosis follicularis or White-Darier disease [1,2], is a dominant autosomal genodermatosis, with a variable penetrance [3].

It was first described by Darier and White in 1889, the last one being the first to discover the genetic nature of the disease, after diagnosing a mother and her daughter with this disease.

Darier's disease has a worldwide prevalence of 1-4 cases/100.000 people [4,5]. In Slovenia, the prevalence was estimated to be 3,8/100.000 people [6], in Scotland 1/300.000 people [7], in North-Eastern England 1/36.000 people [8] and in Denmark the prevalence was 1/100.000 people [9]. The disease can affect both sexes and all ethnical groups.

Patients and Method

We present 2 patients with Darier's disease, with the objective to evidence the clinical, evolutive, histopathological and therapeutical aspects of the disease.

Both patients were investigated and received complex treatment (systemic and topical).

Rezultate

Cazul I: Femeie în vârstă de 64 ani, din mediul rural, solicită consult dermatologic pentru plăci și placarde eritematoase, acoperite de scuamo-cruste, însoțite de eroziuni, excoriații și miros neplăcut, localizate la nivelul regiunii frontale, auriculare, laterocervical bilateral, decolteu și regiunea submamară. De asemenea prezenta și papule keratozice foliculare la periferia placardelor. (Fig. 1) Din antecedentele heredocolaterale reținem că bunica din partea tatălui prezenta aceeași patologie, iar din istoric reținem că primele leziuni au apărut la vârsta de 30 de ani. Investigațiile paraclinice au evidențiat leucocitoză și citoliză hepatică medie. Tratamentul efectuat a fost cu Medrol 32 mg (1 cp/zi), Ranitidină 150 mg (2 cp/zi), Levocetirizină 5 mg (1 cp/zi), antibiotic (amoxicilină/ acid clavulanic 875/125 mg) 1 cp la 12 h, iar local s-a aplicat Fluticazonă propionat.

Cazul II: Bărbat în vârstă de 63 ani, din urban, solicită consult dermatologic pentru multiple papule și plăci eritematoase, cu scuamo-cruste pe suprafață, diseminate la nivelul părții superioare a corpului, însoțite de miros neplăcut, prurit, eroziuni și excoriații. (Fig. 2). Din istoric reținem că primele leziuni au debutat la vârsta de 23 de ani, iar una dintre cele 3 fiice ale pacientului prezintă boală Darier. Investigațiile paraclinice au evidențiat un sindrom inflamator. Tratamentul efectuat a fost cu Desloratadină 5 mg (1cp/zi), Ciprofloxacina 500 mg (1 cp la 12 h), iar local s-a aplicat Propionat de fluticazonă.

Ambii pacienți au avut de-a lungul timpului perioade de ameliorare și exacerbare a leziunilor, dar fără dispariția completă a lor.

La examenul obiectiv ambele cazuri prezentau modificări unghiale în cadrul bolii (striuri longitudinale și onicoliză la nivelul unghiilor mâinilor) (Fig. 3), iar cazul al II-lea prezenta hiperkeratoză palmo-plantară și papule verucoase, hiperkeratozice pe fața dorsală a mâinilor. (Fig. 4).

Am calculat scorul DLQI, care a relevat un efect important asupra calității vieții (la cazul I scorul a fost 16, iar la cazul al II-lea a fost 13).

La externare ambii pacienți au primit tratament cu Acitretin 20 mg/zi, antihistaminic, protector hepatic și local dermatocorticoid de

Results

First case: A 64 years old female, comes into our clinic with eritematous plaques and placards, covered in scales and crusts, accompanied by erosions, excoriations and bad odour. The lesions were localized on the forehead, auricular area, laterocervical area, decollete and submammary area. In the peripheral area of the plaques, the patient presented follicular keratotic papules (Fig. 1). Her family history was positive for Darier's disease. The lesions first appeared in the 3rd decade of the patient's life. Lab results showed leucocytosis and hepatic cytolysis.. The patient received Medrol 32 mg (1 cp/day), Ranitidine 150 mg (2cp/day), Levocetirizine 5 mg (1 tb every 12 h), Amoxicilline/Clavulanic Acid 875/125 mg (1 cps/day), and the local treatment implied Fluticazone propionat.

Second case: A 63 years-old patient came into our clinic presenting multiple papules and eritematous plaques, covered in scales and crusts, localized in the upper part of the body. The lesions were accompanied by unpleasant odor, pruritus, erosions and excoriations (Fig. 2.). The age of onset was 23 and the family history was positive for Darier's disease. The lab results showed an inflammatory syndrome and the histopathological exam confirmed our clinical diagnosis of Darier's disease. The patient received Desloratadine 5 mg (1 cp/day), Ciprofloxacin 500 mg (1 cp every 12 h) and the local treatment implied Fluticazone propionat.

Over time, the patients had episodes of exacerbation and remission of the lesions, without ever having a complete resolution of the disease.

The clinical examination showed nail disorders in both patients (longitudinal striae and onycholysis) (Fig.3). The second patient also presented palms-plantar hyperkeratosis and hyperkeratotic verrucous papules on the back of the hand (Fig.4)

We calculated the DLQI score, which showed and important impact on the patient's lives (in the first case, DLQI was 16 and in the second case, DLQI was 13).

Both patients were discharged and received treatment with Acitretin 20 mg/day, antihistaminics, hepatic protectors and 3rd class dermatocorticoids. After one month of treatment,



Fig. 1 Plăci și placarde eritematoase, acoperite de scuamocruste, însoțite de eroziuni, excoriații și miros neplăcut și papule keratozice foliculare la periferia placardelor.
Fig. 1 Erythematous plaques and placards, covered by scales and crusts, accompanied by erosions, excoriations and bad odour. In the peripheral area of the plaques, the patient presented follicular keratotic papules.



Fig. 2 Multiple papule și plăci eritematoase, cu scuamocruste pe suprafață, diseminate la nivelul părții superioare a corpului, însoțite de miros neplăcut, prurit, eroziuni și excoriații.
Fig. 2 Multiple papules and erythematous plaques, covered in scales and crusts, accompanied by unpleasant odour, pruritus, erosions and excoriations.



Fig. 3 Afectare unghială: striuri longitudinale, onicoliză
Fig. 3 Nail disorders: longitudinal striae and onycholysis



*Fig. 4 Hiperkeratoză palmo-plantară și papule hiperkeratozice verucoase pe fața dorsală a mâinilor
Fig. 4 Palmo-plantar hiperkeratosis and hiperkeratotic verrucous papules on the back of the hand.*



*Fig. 5 Evoluție favorabilă, cu dispariția leziunilor după o lună de tratament.
Fig. 5 The patient's evolution was favorable, with the remission of the lesions after one month of treatment.*

clasă III. Evoluția la o lună de la inițierea tratamentului a fost ușor favorabilă. (Fig. 5).

Le-am recomandat efectuarea periodică a lipidogramei, evitarea expunerii la soare și fotoprotecție vestimentară.

Examenul histopatologic a confirmat diagnosticul de boală Darier în ambele cazuri. La nivelul tegumentului examinat s-a evidențiat hiperkeratoză, papilomatoză și lacune. La nivelul dermului a fost prezent infiltrat inflamator cronic (Fig. 6). Corpii rotunzi au fost prezenți în porțiunea superioară a stratului malpighi și în special la nivelul straturilor granular și cornos. Aceștia prezintă în centru un nucleu picnotic, omogen și bazofil, înconjurat de halou (Fig. 7). Am observat prezența acantolizei suprabazale, care a determinat apariția unei fisuri suprabazale neregulate și proliferarea ascendentă în lacunele unor papile căptușite de un singur strat de celule bazale, structuri numite villi (Fig. 8).

Discuții

Boala Darier este o afecțiune rară, cu transmitere autozomal dominantă și debut în jurul vârstei de 15 ani, cele mai multe cazuri debutează între 6–20 ani. Totuși au fost descrise și cazuri cu debut în prima copilărie sau în jurul vârstei de 70 de ani. Aproximativ 75% dintre pacienți afirmă că niciun alt membru al familiei nu prezintă afecțiunea. În această situație, este posibil ca boala Darier să survină în urma unor mutații sporadice sau ceilalți membri ai familiei prezintă forme ușoare de boală care nu au fost diagnosticate.

Boala este agravată de soare, căldură și umiditate și poate fi declanșată de anestezice locale, carbonat de litiu și corticosteroizi orali. O parte din pacienți pot prezenta ameliorarea leziunilor pe măsura înaintării în vârstă. [10]

În literatura de specialitate a fost descris și cazul unui copil diagnosticat cu boală Darier congenitală prin examen histopatologic. Acesta prezenta în antecedente afectarea a 3 generații. [11]

Etiopatogenie

Afecțiunea este determinată de mutații ale genei ATP2A2, situată la nivelul cromozomului 12q23-24.1. În cadrul bolii Darier au fost

the evolution was slightly improved for the second patient (Fig. 5).

We recommended our patients to monitor their lipidogram periodically, to avoid sun exposure and to use proper clothes to protect themselves from the UV radiation.

The histopathological exam confirmed the Darier's disease diagnosis for both cases. The tegument presented Hyperkeratosis and papillomatosis was evident. Numerous lacunae were present and the dermis showed a chronic inflammatory infiltrate (Fig. 6). The corps ronds occur in the upper stratum malpighii, particularly in the granular and horny layers revealing a central homogeneous, basophilic, pyknotic nucleus that is surrounded by a halo (Fig. 7). We have noticed the suprabasal acantholysis leading to the formation of suprabasal cleft and irregular upward proliferation into the lacunae of some papillae which are lined by a single layer of basal cells, structures called villi (Fig.8)

Discussions

Darier's disease is a rare autosomal dominant disorder, with debut around 15 years of age, although most cases appear between 6 and 20 years of age. There were also described some cases that appeared in the first childhood or around 70 years of age. Approximately 75% of the patients present no family history of the disease. In this situation, Darier's disease may be the result of some sporadic mutations or the other members of the family present a subclinical form of the disease.

Darier's disease is aggravated by sun exposure, heat, humidity and can be triggered by local anesthetics, lithium carbonate and oral corticosteroids. Some of the patients can present and improvement of the lesions as they get older. [10]

In literature was described the case of a boy diagnosed with congenital Darier's disease, confirmed by the histopathological exam. The family history was positive for Darier's disease in at least 3 previous generations. [11]

Etiopathogenesis

Darier's disease is determined by mutations of the ATP2A2 gene, placed on the 12q23-24.1 chromosome. There are over 120 mutations

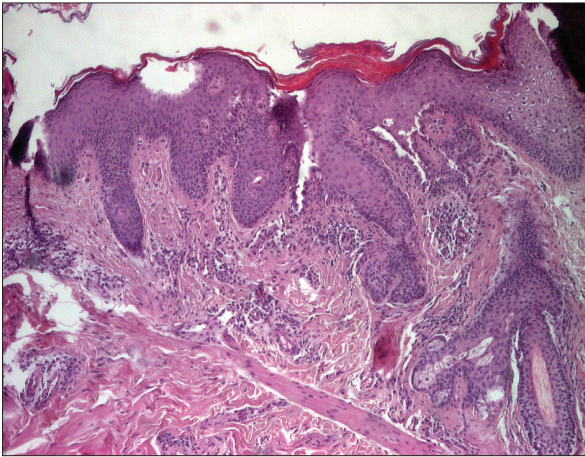


Fig. 6 Se evidențiază hiperkeratoză, papilomatoză și lacune, colorație HE, x40

Fig. 6 Hyperkeratosis, papillomatosis and lacunae are present., HE stain, x40

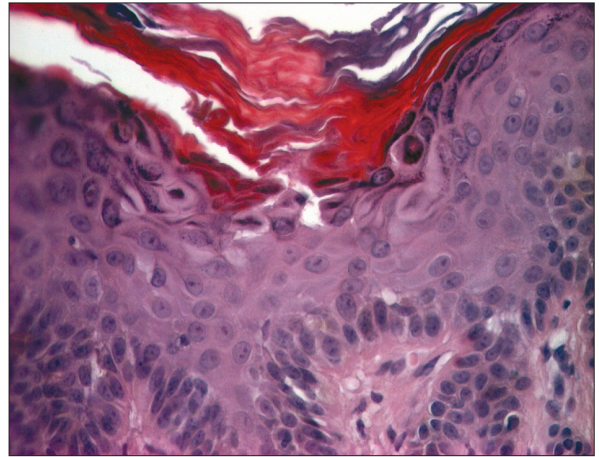


Fig. 7 Corpi rotunzi în porțiunea superioară a stratului malpighian, stratul granulos și cornos, colorație HE, x100.

Fig.7 The corps ronds in the upper stratum malpighii, in the granular and horny layers, HE stain, x 100.

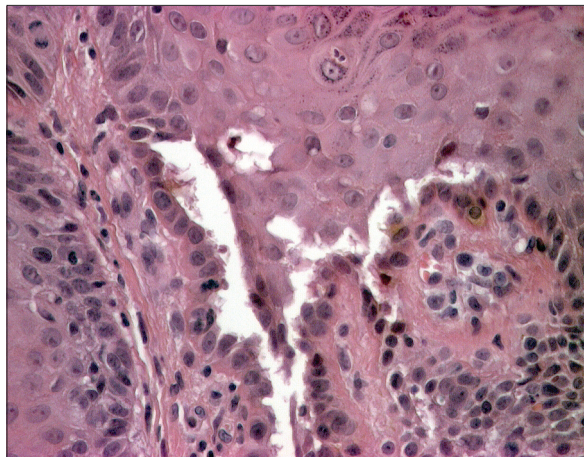


Fig. 8 Acanțoliză suprabazală cu formarea unei fisuri suprabazale neregulate și proliferare ascendentă în lacunele unor papile căptușite cu un singur strat de celule bazale, colorație HE, x100.

Fig.8 Suprabasal acantholysis with formation of suprabasal cleft irregular upward proliferation into the lacunae of papillae lined with a single layer of basal cells, HE stain, x100.

descoperite peste 120 de mutații. Această genă codifică o pompă de calciu, proteina SERCA2, care transportă calciul de la citosol la reticulul endoplasmatic. În keratoza foliculară au fost identificate peste 120 de mutații ale genei ATP2A2, atât familiale, cât și sporadice. Cu toate acestea, nu a putut fi realizată o corelare genotip-fenotip.

described in the context of this disease. The ATP2A2 gene encodes a calcium pump, SERCA2 protein, which transports the calcium from the cytosol to the endoplasmic reticulum. There have been identified 120 ATP2A2 mutations responsible for Darier disease, both familiar and sporadic types. In spite all this, a correlation between the genotype and phenotype could not be made.

Modul prin care mutațiile genetice ale ATP2A2 influențează proteina ATP2A2 a fost investigat prin intermediul unor modele in vitro. Investigatorii au transferat unei linii de fibroblaste eucariote material genetic care conținea mutații genetice specifice keratozei foliculare. Ulterior, aceștia au observat prezența unor modificări ale expresiei proteinei ATP2A2, transportului calciului și hidrolizei ATP la celulele transfectate. Un alt studiu a evaluat mutațiile identice aceluiași întâlnite în boala Darier, investigatorii observând agregate de proteine SERCA2, care au indus în final apoptoza celulară. Aceste două studii relevă faptul că există mai multe mecanisme prin care este alterată funcția respectivelor proteine. [12,13]

S-a sugerat faptul că alterarea reglării calciului afectează sinteza, plierea și traficul proteinelor desmozomale. În mod particular, keratinocitele din boala Darier au prezentat un trafic anormal al desmoplakinei și o expresie anormală a citokeratinelor 10 și 14.

O altă ipoteză, bazată pe un model canin, sugerează că dereglarea transportului calciului, întâlnită în keratoza foliculară, determină o hipersensibilitate epidermică, traumă cutanată și, în final, apoptoza celulară. [14]

Este posibil ca anumiți factori de mediu să aibă un rol în severitatea bolii Darier, acest lucru fiind sugerat de faptul că persoane cu mutații identice la nivelul genei ATP2A2 prezintă manifestări clinice diferite ale acestei afecțiuni. [15]

Deși expresivitatea este variabilă, penetrarea bolii Darier este estimată la 95%. Mutațiile care determină apariția keratozei foliculare afectează zone importante ale genei ATP2A2, motiv pentru care se consideră că mecanismul de transmitere autozomal dominant este haploinsuficiența. Astfel că, deși există o parte a genei ATP2A2 care nu suferă mutații, aceasta este insuficientă pentru a preveni apariția bolii. [16]

Un nivel scăzut al SERCA2 determină apariția unei adeziuni interkeratinocitare anormale și o keratinizare epidermică aberantă. La microscopul electronic se observă pierderea desmozomilor, ruperea legăturilor dintre desmozomi și filamentele intermediare de keratină, dar și agregate perinucleare de filamente intermediare de keratină. Nu se cunoaște modul exact prin

The way the genetic mutations of ATP2A2 gene influence ATP2A2 protein has been studied using in vitro models. The investigators transferred genetic material that expressed genetic mutations specific for keratosis follicularis to a strain of eukaryotic fibroblasts. Afterwards, they observed modifications in the expression of ATP2A2 gene, calcium transport and ATP hydrolysis in the transfected cells. Another study evaluated mutations similar to those evidenced in Darier disease. The investigators found SERCA2 protein aggregates, which finally induced cellular apoptosis. Both of these studies show that there are multiple mechanisms through which the protein function is altered. [12,13]

It has been suggested that the calcium regulation alteration affects the desmosomal protein synthesis, folding and trafficking. In particular, the keratinocytes in Darier disease presented abnormal trafficking for desmoplakin and abnormal expression of cytokeratinocytes 10 and 14.

Another hypothesis, based on the canine model, suggests that the calcium transport deregulation, observed in keratosis follicularis, determines an epidermic hypersensitivity, cutaneous trauma and, finally, cellular apoptosis. [14]

It is possible that some factors might play a role in the severity of Darier's disease, this thing being suggested by the fact that some people with the same mutations of the ATP2AP gene present different clinical aspects of the disease. [15]

Although the expression of the disease is variable, its penetrance is estimated to be 95%. The mutations that determine the follicular keratosis affect important areas of the ATP2A2 gene. For this reason, it is considered that the mechanism of autosomal dominant transmission is haploinsufficiency. This means that although there is a part of the gene that has no mutations, that part is insufficient to prevent the disease. [16]

A low level of SERCA2 determines an abnormal interkeratinocytic adhesion and an aberrant epidermal keratinization. In electronic microscopy can be observed the loss of desmosomes, the rupture of the linkage between the desmosomes and the intermediate keratin

care apar aceste modificări, dar s-a observat o corelație între severitatea manifestărilor clinice și intensitatea aspectelor histopatologice. [17]

În condiții de stres, keratinocitele din boala Darier prezintă adeziuni anormale și desmozomi imaturi, ceea ce determină o adeziune intercelulară slabă. Rolul factorilor de mediu asupra apariției manifestărilor clinice este sugerat de faptul că expunerea la radiațiile ultraviolete, căldură și umiditate determină apariția leziunilor. În absența stresului, respectiv a factorilor enumerați anterior, deficitul de SERCA2 poate fi compensat prin creșterea expresiei alelelor normale și/sau a sistemelor reglatoare. [18]

Manifestări clinice

Forma localizată a bolii Darier este rară și a fost descrisă pentru prima dată de Kreibich în 1906. Prevalența acesteia este necunoscută. Termenul "Acantholytic Dyskeratotic epidermic nevus" este asociat cu boala Darier liniară. Leziunile sunt limitate la o zonă corporală și s-a presupus că reflectă mozaicismul genetic care apare în timpul embriogenezei. La 10% din cazuri leziunile sunt distribuite într-un model liniar pe liniile Blaschko. Cel mai frecvent sunt afectate trunchiul și membrele. Istoricul familial și afectarea unghială sunt de obicei absente. [19,20]

În forma clasică a bolii leziunile sunt însoțite de prurit și apar cel mai frecvent pe zonele seboreice (torace anterior, posterior, gât, urechi, frunte, scalp și zona inghinală), dar pot implica și alte zone ale corpului. Aproximativ 80% din pacienți au o afectare flexurală ușoară, cu puține leziuni situate la nivelul zonei genitale, axilare sau submamare la femei, aspect care a predominat la cazul I. Erupția se caracterizează prin papule keratozice foliculare, ce confluează în placarde crustoase de culoarea tegumentului sau brune. Leziunile au adesea miros neplăcut datorită suprainfecției bacteriene. Boala poate afecta unghiile (ambele cazuri prezentate de noi aveau modificări unghiale) și mucoasele, [1] dar se poate asocia și cu tulburări psihice precum epilepsia, schizofrenia [21] și tulburările de dispoziție. Un studiu recent efectuat în Marea Britanie pe 100 de pacienți cu boală Darier a evaluat manifestările psihice din cadrul bolii. S-au înregistrat rate ridicate pentru tulburările de dispoziție (50%), depresie (30%), tulburările

filaments and perinuclear aggregates of intermediate keratin filaments. The way this changes appear is not fully known, but a correlation between the severity of the clinical manifestations and the intensity of the histopathological aspects was observed. [17]

In stressful conditions, the keratinocytes observed in Darier's disease present unnormal adhesions and immature desmosomes, which determines a weak intercellular cohesion. The role of the environmental factors over the debut of the disease is suggested by the fact that sun exposure, heat and humidity determine the onset of the lesions. In the absence of stress and previously enumerated factors, the SERCA2 deficit can be compensated by the overexpression of the normal alleles and/or the regulatory systems. [18]

Clinical manifestations

The localized Darier disease is rare and was first described by Kreibich in 1906. The prevalence is unknown. The term "Acantholytic Dyskeratotic epidermic naevus" is associated with linear Darier disease. The lesions are limited to one body area and they supposedly reflect the genetic mosaicism that appears during embryogenesis. In 10% of the cases, the lesions are distributed over the Blaschko lines. The trunk and members are most often affected. Family history and nails disorders are rare. [18,19]

In the usual form of disease, the lesions usually appear on the seboreic areas (trunk, neck, ears, forehead, scalp and inguinal area), but any other area can be affected. Approximately 80% of the patients have mild flexural lesions, with only a few lesions in the genital, axillar or submammary region. These types of lesions were observed in our first case. The eruption is characterized by confluent follicular keratotic papules that form into plaques covered by brown or skin colour crusts. The lesions often have an unpleasant smell because of the associated bacterial infections. The disease may be associated with psychiatric diseases such as epilepsy, schizophrenia [20] and mood swings. A recent study conducted in Great Britain, that involved 100 patients with Darier's disease, evaluated the psychiatrically manifestations of the disease. The most frequent pathology was

bipolare (4%), gândurile suicidale (31%) și tentativele de suicid (13%), ceea ce sugerează o posibilă legătură genetică comună.[22] Totuși nu există nici o dovadă care să indice faptul că mutațiile din ATP2A2 sunt asociate cu aceste tulburări. [23,24]

Afectarea mucoaselor este prezentă la aproximativ 15% dintre pacienți și se caracterizează prin papule albicioase, ce prezintă o ușoară depresiune centrală. Cel mai frecvent sunt întâlnite la nivelul mucoasei orale dar pot să apară și pe mucoasa ano-genitală. Confluarea leziunilor de la nivelul cavității orale poate simula leucoplazia. Uneori leziunile orale pot afecta glandele salivare, producând obstrucția acestora. [25] Afectarea vaginală poate duce la citologie anormală de col uterin. [26]

Unghiile de la mâini sunt friabile și prezintă striuri albe sau roșii longitudinale, iar cele de la picioare prezintă hiperkeratoză subunghială. Poate apărea și despicarea în „formă de V” a marginii libere a unghiei. [1]

Aproximativ jumătate din pacienți prezintă leziuni asemănătoare Acrokeratozei veruciforme (papule verucoase pe fața dorsală a mâinilor). La o parte din pacienții cu Acrokeratoză veruciformă Hopf au fost găsite mutații ale ATP2A2, sugerând că această boală poate fi de fapt o formă localizată de keratoză foliculară. Acestea pot fi cele mai timpurii manifestări ale bolii. [25] Cazul II prezenta la nivelul fețelor dorsale ale mâinilor leziuni asemănătoare celor din Acrokeratoza veruciformă.

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index) se utilizează pentru aprecierea efectului severității bolii asupra calității vieții pacientului. Acesta utilizează 10 întrebări cu privire la simptomatologie și la cât de mult afectează boala activitățile zilnice ale pacientului. Răspunsurile sunt notate de la 1 la 3, iar valorile se adună, obținând astfel scorul final.

Harris și colaboratorii au efectuat un studiu pe 137 de pacienți, dintre care 66 cu boală Darier și restul cu maladia Hailey-Hailey, în care au studiat corelarea dintre scorul DLQI și severitatea afecțiunii. Media scorului DLQI pentru boala Darier a fost de 5,89. Aceste valori nu au fost corelate cu severitatea bolii, apreciată de un medic specialist, acest lucru demonstrând faptul că deși o afecțiune este considerată moderată de

reprezentată de schimbările de umoră (50%), urmate de gândurile suicidale (31%), depresia (30%), boala bipolară (4%) și tentativele de suicid (13%), ceea ce sugerează o posibilă legătură genetică comună [21]. În ciuda tuturor acestor aspecte, nu există nici o dovadă care să indice faptul că mutațiile din ATP2A2 sunt asociate cu aceste tulburări. [22,23]

Tulburările mucoase sunt prezente la aproximativ 15% dintre pacienți și se caracterizează prin papule albe, cu o ușoară depresiune centrală, situată cel mai frecvent pe mucoasa orală, dar poate să apară și pe mucoasa ano-genitală. Leziunile confluate situate pe mucoasa orală pot simula leucoplazia. Uneori leziunile orale pot afecta glandele salivare, producând obstrucția acestora. [24] La nivelul vaginal, boala poate produce citologie anormală. [25]

Unghiile de la mâini sunt friabile, cu striuri albe sau roșii longitudinale, iar de la picioare prezintă hiperkeratoză subunghială. Poate apărea și despicarea în „formă de V” a marginii libere a unghiei. [1]

Aproximativ jumătate din pacienți prezintă leziuni asemănătoare Acrokeratozei veruciforme (verucule albicioase pe fața dorsală a mâinilor). La o parte din pacienții cu Acrokeratoză veruciformă Hopf au fost găsite mutații ale ATP2A2, sugerând că această boală poate fi de fapt o formă localizată de keratoză foliculară. Acestea pot fi cele mai timpurii manifestări ale bolii. [25] Cazul II prezenta la nivelul fețelor dorsale ale mâinilor leziuni asemănătoare celor din Acrokeratoza veruciformă.

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index) se utilizează pentru aprecierea impactului severității bolii asupra calității vieții pacientului. Acesta utilizează 10 întrebări cu privire la simptomatologie și la cât de mult afectează boala activitățile zilnice ale pacientului. Răspunsurile sunt notate de la 1 la 3, iar valorile se adună, obținând astfel scorul final.

Harris și colaboratorii au efectuat un studiu pe 137 de pacienți, dintre care 66 cu boala Darier și restul cu maladia Hailey-Hailey, în care au studiat corelarea dintre scorul DLQI și severitatea afecțiunii. Media scorului DLQI pentru boala Darier a fost de 5,89. Aceste valori nu au fost corelate cu severitatea bolii, apreciată de un medic specialist, acest lucru demonstrând faptul că deși o afecțiune este considerată moderată de

către medic, poate avea un impact important asupra pacientului [27]. Alt studiu efectuat de Dodiuk și colaboratorii a găsit o corelare puternică între valorile DLQI și severitatea afecțiunii. [27] La cazurile noastre scorurile DLQI s-au corelat cu severitatea atingerii cutanate.

Investigații

Pot fi folosite testele genetice pentru depistarea mutațiilor genei ATP2A2.

Biopsia este necesară pentru confirmarea diagnosticului de boală Darier. Modificările histopatologice specifice bolii Darier sunt reprezentate de acantoliză și diskeratoză. Acantoliza determină frecvent formarea unor lacune suprabazale specifice acestei afecțiuni. La nivelul acestor lacune, papilele dermice formează structuri cu aspect de vili. Peste fiecare leziune se suprapun dopuri de keratină ce pot prezenta parakeratoză focală. Hiperkeratoza este un alt aspect foarte des întâlnit în boala Darier.

Celulele diskeratozice sunt de două tipuri: corpi rotunzi și granulații. Corpii rotunzi sunt celule diskeratozice eozinofilice cu nucleu excentric, picnotic, au un halou perinuclear clar și o citoplasmă eozinofilică și se întâlnesc la nivelul stratului spinos și granulos. Granulațiile sunt celule ovale, cu nucleu alungit și numeroase granule keratohialine, fiind întâlnite la nivelul stratului cornos. Se consideră că aceste celule aparțin keratinocitelor apoptotice. [28]

Microscopia electronică arată separarea desmozom/tonofilament și reducerea numărului de desmozomi.

Imunofluorescența directă și indirectă sunt negative. [3]

Diagnosticul diferențial se face cu: acrokeratoza veruciformă Hopf, maladia Hailey-Hailey, boala Grover, maladia Letterer-Siwe și dermatita seboreică.

Diagnosticul diferențial între boala Darier și Acrokeratoza veruciformă Hopf este dificil, cea de-a doua entitate fiind considerată de unii autori o formă minoră de boală Darier. Aspectul clinic al acrokeratozei veruciforme este reprezentat de papule verucoase plane, dispuse la nivelul mâinilor și picioarelor. Leziuni asemănătoare pot fi întâlnite și în boala Darier, așa cum am observat și la unul din cazurile noastre. Examenul histopatologic este singurul care poate tranșa

considered moderate by the doctor, it can have a huge impact on the patient's life. [25] Another study made by Dodiuk and collaborators found a strong correlation between the DLQI values and the severity of the disease. [26] In our cases, the DLQI scores were correlated with the severity on the cutaneous manifestations of the disease.

Investigations

Genetic tests can be used to determine the ATP2A2 gene mutations.

The biopsy is necessary to confirm the Darier disease diagnosis. The specific histopathological signs of Darier's disease are represented by acantholysis and dyskeratosis. The acantholysis frequently determines the formation of suprabasal gaps, a specific aspect of this disease. At this level, the dermal papillae form into villi-like structures. Over each lesion overlap hyperkeratotic plugs that can present focal parakeratosis. Hyperkeratosis is a frequently found aspect of Darier's disease.

There are two types of dyskeratotic cells: "corps ronds" and "grains". Corps ronds are round dyskeratotic and eosinophilic cells, with eccentric, picnotic core, clear perinuclear halo and eosinophilic cytoplasm. These types of cells are found in the spinous and granular layers of the skin. The grains are oval cells, with prolonged core and numerous keratohialine granules. These types of cells are found in the corneum layer of the skin. It is considered that this cells belong to the apoptotic keratinocytes. [27]

Electronic microscopy shows the separation between desmosomes and tonofilaments and the decrease in the desmosomes number.

Direct and indirect immunofluorescence is negative. [3]

The *differential diagnosis* is made with akrokeratosys verruciformis Hopf, Hailey-Hailey disease, Grover disease, Letterer-Siwe disease and Seborrheic dermatitis.

The differential diagnosis between Darier disease and Acrokeratosis verruciformis Hopf is difficult, the second one being considered by some author a minor form of Darier disease. The clinic manifestations of Acrokeratosis verruciformis are represented by plane verrucous papules, placed on the hands and soles. Same lesions are also encountered in Darier disease, as

diagnosticul. În cazul acrokeratozei veruciforme Hopf, acesta relevă hiperkeratoză fără parakeratoză, acantoză și papilomatoză fără vacuolizare, lipsind corpii rotunzi și granulațiile specifice bolii Darier. [29]

Diagnosticul diferențial dintre boala Darier și maladia Hailey-Hailey se face după aspectul clinic al leziunilor. Maladia Hailey-Hailey (pemfigus familial benign) este o afecțiune genetică manifestată clinic printr-o erupție buloasă dureroasă, localizată la nivelul pliurilor axilare, submamare, inghinale, gâtului și interfesier. Aspectul clinic poate fi înșelător, crustele apărute în urma ruperii bulelor putând mima crustele din boala Darier, localizarea fiind și ea oarecum similară. Testele genetice relevă mutații la nivelul genei ATP2C1 și nu ale genei ATP2A2, mutații observate în boala Darier. Aspectul histopatologic relevă keratinocite acantolitice suprabazale, dar în maladia Hailey-Hailey acantoliza este incompletă, conferind aspectul de „zid de cărămidă surpat”. Ambele prezintă diskeratoză și papilomatoză, dar în maladia Hailey-Hailey se evidențiază bulă acantolitică suprabazală, care lipsește în boala Darier. [30]

Boala Grover și boala Darier se diferențiază prin aspectul clinic. În boala Darier, pacienții prezintă papule keratozice foliculare, localizate la nivelul zonelor seboreice și care confluează, formând placarde crustoase, în timp ce în boala Grover aspectul clinic este de papule eritematoase sau erozive, intens pruriginoase, localizate la nivelul toracelui posterior sau anterior. Uneori, pot să apară vezicule. Aspectul histopatologic este asemănător bolii Darier, prezentând însă și caracteristici specifice pemfigusului foliaceu, pemfigusului vulgar, maladia Hailey-Hailey, dar și altor dermatoze spongiotice. Diagnosticul pozitiv este pus de prezența mai multor aspecte histopatologice specifice bolilor enumerate mai sus. De asemenea, în boala Darier lipsește infiltratul eozinofilic întâlnit în boala Grover. În cazul bolii Grover, lipsește istoricul familial, boala nefiind transmisă genetic. [31]

Diagnosticul diferențial dintre boala Darier și maladia Letterer-Siwe se face prin intermediul mai multor factori: în boala Darier lipsește afectarea splinei și a nodulilor limfatici, vârsta de debut în maladia Lettere-Siwe este fragedă, în

observat în one of our cases. The histopathological exam is the only one that can give a secure diagnosis. In the case of Acrokeratosis verruciformis Hopf, the histopathological exam reveals hyperkeratosis without parakeratosis, acantosis and papilomatosis without vacuolisation, round bodies and granulations, specific for Darier disease. [29]

The differential diagnosis between Darier disease and Hailey-Hailey disease (familial benign pemphigus) is based on the clinical aspects of the diseases. Hailey-Hailey disease is a genetic disease clinically manifested through a painful bullous rash, localised in the axillary, submammary, inguinal and neck areas. The clinical aspect can be deceitful and the crusts observed in Hailey-Hailey disease can mimmick the crusts in Darier disease, the localisation being also somewhat similar. The genetic tests reveal ATP2C2 gene mutations, instead of ATP2A2 gene mutations, observed in Darier disease. The histopathological exam reveals acantholytic suprabasal keratinocytes, but in Hailey-Hailey disease, the acantholysis is incomplete, giving it a “collapsed brick wall” appearance. Both diseases present with diskeratosis and papilomatosis, but in Hailey-Hailey disease, the histopathological exam reveals acantholytic suprabasal bullae, which is missing in Darier disease. [30]

Grover disease and Darier disease are differentiated mainly through the clinical aspect. In Darier disease, patients often show papular follicular keratosis, placed on the seborrheic areas, which often fuse together forming crust-covered plaques, while Grover disease is manifested through eritematous or erosive papules, very itchy, localised on the anterior or posterior thorax. Sometimes, vesicles can appear. The histopathological exam is similar to Darier disease but also has some specific features encountered in pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, Hailey-Hailey disease and other spongiotic dermatoses. The positive diagnosis is based on the presence of various histo-pathological aspects specific for the diseases mentioned before. Also in Darier disease the eosinophilic infiltrate, present in Grover disease, is missing. In Grover disease, the family history is missing because the disease is not genetically transmitted. [31]

timp ce boala Darier apare de obicei după pubertate. De asemenea, în boala Darier lipsește sindromul febril. Maladia Lettere-Siwe se manifestă printr-o erupție purpurică, cu evoluție agravată și, de cele mai multe ori, duce la deces. [32]

Deși boala Darier este localizată la nivelul zonelor seboreice, respectiv sprâncene, scalp, șanțuri nazo-geniene, bărbie, torace anterior și regiunea interscapulară, această afecțiune se diferențiază de dermatita seboreică în baza aspectului clinic. Dermatita seboreică este caracterizată de plăci eritemato-scuamo-crustoase cu aspect grăsos, mai mult sau mai puțin pruriginoase, în timp ce în boala Darier, scuamele lipsesc. Afecțiunea este ameliorată de razele ultraviolete, în timp ce boala Darier este agravată de soare, căldură și umezeală. Istoricul familial lipsește în dermatita seboreică. [33]

Evoluție și prognostic

Formele minore ale bolii sunt cele mai comune și pot rămâne nediagnosticate. Cu toate acestea speranța de viață este similară cu cea a populației generale.

Evoluția bolii este cronică, prezentând numeroase exacerbări de-a lungul vieții. Leziunile sunt exacerbate de expunere la radiațiile solare, umiditate locală, căldură și infecții. Unii pacienți prezintă forme ușoare, în timp ce alții dezvoltă forme severe de boală.

Complicațiile bolii Darier sunt reprezentate în special de infecțiile cutanate bacteriene și virale, în special cu virusurile herpes simplex și poxvirusuri. [34] Unii pacienți pot prezenta ulcere corneene recurente, cu perforație. [35, 36]

Tratament

În tratamentul bolii Darier pot fi folosiți retinoizi topici precum: adapalene gel, tazarotene 0,01%, tretinoin, care duc la reducerea hiperkeratozei, dar folosirea lor este limitată de efectele iritative. Emolientele și dermatocorticoizii pot fi utilizați în combinație cu retinoizii topici pentru a reduce inflamația. Pimecrolimus topic și 5-fluorouracil au fost utilizați cu eficiență la unii pacienți.

Tratamentul cu retinoizi orali (acitretin, isotretinoin, etretinat, alitretin) este considerat azi cel mai eficient, ducând la ameliorarea simpto-

The differential diagnosis between Darier disease and Letterer Siwe disease is made through various factors like: in Darier disease there is no splene and lymphnodes involvement, the age of onset in Letterer-Siwe disease is early, while Darier disease usually appears after puberty. In Darier disease there is no fever. Letterer-Siwe disease manifests through a purpuric rash with severe evolution, usually leading to death. [32]

Although Darier disease is located on the seborrheic areas like scalp, eyebrows, nasogenian groove, chin, anterior thorax and interscapular region, this disease is differentiated from Seborrheic Dermatitis based on the clinical aspect. Seborrheic dermatitis is characterized by eritemato-squamous plaques, often covered by crusts, with greasy appearance, more or less pruriginous, while in Darier disease the squamous plaques are missing. The disease is improved by UV light, while Darier disease is aggravated by the sun, heat and moist. Family history is missing in seborrheic dermatitis. [33]

Evolution and prognosis

The minor forms of disease are the most common and can remain undiagnosed. None the less, life expectancy is similar to that of the general population.

The evolution of the disease is chronic, with numerous exacerbations and remissions. The lesions are exacerbated by UV radiation, humidity, heat and infections. Some patients have mild forms of disease, while others presented with more severe lesions.

The complications of Darier's disease are represented mainly by bacterial and viral infections, especially herpes simplex virus and poxviruses. [28] Some patients may present recurrent corneal ulcers, with perforation. [29,30]

Treatment

Darier's disease treatment implies topic retinoids like adapalene gel, tazarotene 0,01%, tretinoin, which lead to hyperkeratosis, but their use is limited by the irritative effects. Emollients and dermatocorticoids may be used in combination with topic retinoids to reduce inflammation. Topic Pimecrolimus and 5-fluorouracil have been efficiently used in some patients.

melor la 90% dintre pacienți. Mai pot fi utilizate ciclosporina și calcipotriolul. Chiar și cu aceste terapii leziunile reapar frecvent.

Alitretinoinul a fost folosit cu succes de către britanici și germani la femeile cu vârstă fertilă datorită perioadei sale mai scurte de înjumătățire (2-10 h), comparativ cu acitretinul.

Utilizarea prelungită a retinoizilor sistemici este limitată de efectele adverse: uscăciunea mucoaselor, alopecie, fotosensibilitate, hiperlipidemie, creșterea transaminazelor și modificări scheletice, mimând sindromul hiperostozei idiopatice difuze. Utilizarea prelungită la copii determină tulburări de creștere, prin închiderea epifizară prematură. Anomaliile osoase nu mai pot fi corectate după întreruperea administrării retinoizilor, așa cum se observă în cazul altor medicamente.

În septembrie 2016 a fost efectuat un studiu ce a cuprins 15 pacienți cu acnee care urmau tratament cu Isotretinoin, pentru a evidenția existența unei legături între tratamentul cu retinoizi și apariția depresiei. Studiul, efectuat de Yu-Chen Huang și Yin-Chih Cheng nu a relevat nicio legătură între acestea, din contră, rata depresiei a părut să fie în scădere, comparativ cu perioada anterioară debutului tratamentului. [37]

Așa cum relevă un studiu efectuat în perioada Octombrie 1982-Iunie 1985, în care au fost implicați 93 de pacienți care urmau tratament cu retinoizi, cel mai frecvent întâlnit efect advers a fost reprezentat de cefalee de intensitate severă (15 cazuri). În patru cazuri, cefaleea a fost atribuită fenomenului de hipertensiune intracraniană. Alte efecte adverse precum reacția disulfiram-like (flushing, dureri pulsatile la nivelul gâtului și capului, dificultăți respiratorii, greață și vărsături) și criza oculogiră (deviații neregulate și prelungite ale ochilor, în sus și în lateral, fără ritmicitate și fază lentă, așa cum se observă în nistagmus) au fost descrise pentru prima dată în cadrul acestui studiu. [38]

Retinoizii orali sunt teratogeni și trebuie să se acorde consiliere pentru folosirea contraceptivelor.

Pot fi luate în considerare dermabraziunea și laserul excimer. [3]

Antibioticele sunt necesare pentru infecțiile bacteriene secundare, dar pot fi folosite și ca profilaxie pentru prevenirea acestora. Aciclovirul poate fi utilizat pentru a trata sau preveni infecția cu virusul Herpes simplex. [1, 25]

The treatment implying oral retinoids (acitretin, isotretinoin, etretinat, alitretin) is considered today the most efficient, leading to symptoms alleviation in 90% of the cases. Ciclosporine and calcipotriol may also be used. In spite of these therapies, lesions still reappear.

Alitretinoin was successfully used by the British and Germans in fertile women because of its biological half-life is shorter (2-10 h) compared to acitretin.

Prolonged use of systemic retinoids is limited by their adverse effects: mucous dryness, alopecia, photosensitivity, hyperlipidemia, transaminase growth and skeletal modifications. Mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. The prolonged usage of this medication in kids determines growth defects, through the premature closure of the growth epiphise. Bone anomalies cannot be corrected after the interruption of the retinoid medication, situation observed with different other medications.

In September 2016 a study was made, with 15 acne patients who received oral Isotretinoin, to evidence the existence of a connection between retinoid treatment and depression. The study, made by Yu-Chen Huang and Yin-Chih Cheng, didn't reveal any connection between these two. On contrary, the depression rate decreased after treatment, compared with the anterior period. [37]

As revealed by a study made between October 1982 and June 1985, conducted on 93 patients under retinoid treatment, the most frequent side effect was severe migraine (15 cases). In four cases, the migraines were attributed to the intracranial hypertension syndrome. Other adverse reactions are represented by disulfiram-like reaction (flushing, pulsated head and throat pain, respiratory difficulties, nausea, vomit) and oculogiric crisis (prolonged and unregulated eye movement, upwards and lateral, without rhythmicity and slow phase, like in nistagmus) have been described for the first time in this study. [38]

Oral retinoids have teratogenic effects and the patients must use contraception.

Dermabrasion and laser excimer may be considered as a method of treatment. [3]

Antibiotics are necessary for secondary bacterial infections, but may also be used as prophylactic measure. Acyclovir is used to treat or prevent Herpes simplex virus. [1,24]

Concluzii

Consecințele psihosociale sunt date de aspectul erupției și mirosul neplăcut al leziunilor, boala Darier având un impact important asupra calității vieții, motiv pentru care se impune calcularea scorului DLQI.

Boala Darier este o afecțiune cronică, cu evoluție ondulantă, cu exacerbări și remisiuni temporare, dar fără dispariția completă și definitivă a leziunilor.

Conclusions

The psychosocial consequences of the disease are given by the aspect of the eruption and the unpleasant smell of the lesion. Darier's disease has an important impact on life quality, which is why the calculation of DLQI score is implied.

Darier's disease is a chronic disease, with undulant evolution, with exacerbations and temporary remissions, without the complete resolution of the lesions.

Bibliografie/Bibliography

1. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7ed. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, MD Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell: 432-436
2. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
3. Pătrascu V. Boli dermatologice și infecții sexual transmisibile, Editura Sitech, Craiova ed.a III-a / 2014: 381
4. Cooper SM, Burge SM - Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):97.
5. E Godic A, Miljkovic J, Kansky A, Vidmar G Epidemiology of Darier's Disease in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2005;14(2):43.
6. Godic A, Miljkovic J, Kansky A, Vidmar G (2005). "Epidemiology of Darier's Disease in Slovenia.". *Acta Dermatovenerologica Alpina Panonica Et Adriatica* 14 (2): 43-48.
7. Munro CS (August 1992). "The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children.". *Br J Dermatol*. 127 (2):126-30.doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb08044.x.
8. Tavadia1 S, Mortimer E, Munro CS (January 2002). "Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland.". *Br J Dermatol*. 146 (1): 107-9. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04559.x.
9. Burg SM, Wilkinson JD. (1992). "Darier-white disease: A review of the clinical features in 163 patients". *J Am Acad Dermatol*. 27: 40-50.
10. Otley CC, Momtaz K. Induction of Darier-White disease with UVB radiation in a clinically photo-insensitive patient. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May. 34(5 Pt 2):931-4.
11. Fong G, Capaldi L, Sweeney SM, Wiss K, Mahalingam M. Congenital Darier disease. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug. 59(2 Suppl 1):S50-1.
12. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet*. 1999 Mar. 21(3):271-7.
13. Onozuka T, Sawamura D, Yokota K, Shimizu H. Mutational analysis of the ATP2A2 gene in two Darier disease families with intrafamilial variability. *Br J Dermatol*. 2004 Apr. 150(4):652-7.
14. Celli A, Mackenzie DS, Zhai Y, Tu CL, Bikle DD, Holleran WM, et al. SERCA2-controlled Ca²⁺-dependent keratinocyte adhesion and differentiation is mediated via the sphingolipid pathway: a therapeutic target for Darier's disease. *J Invest Dermatol*. 2012 Apr. 132(4):1188-95. [Medline]. [Full Text].
15. Bchetnia M, Charfeddine C, Kassar S, Zribi H, Guettiti HT, Ellouze F. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol*. 2009 Jun. 145(6):654-6.
16. Shi HJ, Li M, Zhang GL, et al. Novel splice-site and frameshift ATP2A2 mutations in Chinese patients with Darier disease. *Clin Exp Dermatol*. 2012.
17. Kassar S, Tounsi-Kettiti H, Charfeddine C, Zribi H, Bchetnia M, Jerbi E, et al. Histological characterization of Darier's disease in Tunisian families. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct. 23(10):1178-83.
18. Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L, Hovnanian A. SERCA2 Dysfunction in Darier Disease Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Impaired Cell-to-Cell Adhesion Strength: Rescue by Miglustat. *J Invest Dermatol*. 2014 Jul. 134(7):1961-70.
19. Anal Jyoti Bordoloi, Khagendra Narayan Barua. Linear Darier's disease: A case with bilateral presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2015 Sep-Oct; 6(5): 345-347. doi: 10.4103/2229-5178.164485. PMID: PMC4594397

20. Tang C, Chan M, Lee J, Hariram J. Darier's disease and schizophrenia. *East Asian Arch Psychiatry*. 2010 Dec. 20(4):190-2.
21. Gordon-Smith, K.; et al. (2010). "The neuropsychiatric phenotype in Darier disease". *British Journal of Dermatology* 163 (3): 515-522. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09834.x. PMID 20456342.
22. Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B, Burge S, Kwok PY, O'Donovan MC, et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet*. 1999 Sep. 8(9):1631-6.
23. Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, Munro CS, Tavadia S, Craddock N. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol*. 2010 Sep. 163(3):515-22.
24. Bernabé DG, Kawata LT, Beneti IM, Crivelini MM, Biasoli ER. Multiple white papules in the palate: oral manifestation of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Oct. 34(7):e270-1.
25. Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Neil Cox, Christopher Griffiths In Four Volumes . Eight Edition. 19.81-19.84.
26. Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY, Handicap in Darier Disease and Hailey-Hailey Disease, *Br J Dermatol*, 1996 Dec;135(6):959-63.
27. Dodiuk-Gad R, Cohen-Barak E, Ziv M, Shani-Adir A, Amichai B, Zlotogorski A, Shalev S, Rozenman D, Health-related quality of life among Darier's Disease patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan;27(1):51-6.
28. Fernanda Guedes Lavorato, Luna Azulay-Abulafia, Vanessa Ramos, Daniel Lago Obadia, Diego Santos Rocha, and Vivian Fichman Monteiro de Souza. *An Bras Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 88(4): 656-658. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132251. PMID: PMC3760952.
29. Ramesh M, Ramya N, M G Gopal, Sharath Kumar B C, Nandini A.S , Acrokeratoses verruciformis of Hopf : an association with Polymorphic light eruption, *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2013, vol 2; nr 28; Dec 2; pag 9010-9014.
30. Elena Buteică, F. Burada, Irina Stoicescu, B. Stănoiu, Claudia Valentina Georgescu, Darier disease and Hailey-Hailey disease, *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2007, 48(4):423-426.
31. Joshua Weaver and Wilma F. Bergfeld (2009) Grover Disease (Transient Acantholytic Dermatitis). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: September 2009, Vol. 133, No. 9, pp. 1490-1494.
32. A. MacKelvie, W. Wallace Park, Letterer-Siwe disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1988258/pdf/archdisch01424-0098.pdf> .
33. Marc Zachary Handler, Seborrheic Dermatitis, Apr 10 2017, Medscape, <http://emedicine.medscape.com/article/1108312-overview>.
34. Ohtake N et al: Brown papules and leukoderma in Darier's disease: Clinical and histological features. *Dermatology* 188:157, 1994.
35. Parham DM et al: Disseminated herpes simplex infection complicating Darier's disease: Successful treatment with oral acyclovir. *J Infect* 10:77, 1985.
36. Mielke J et al: Recurrent corneal ulcerations with perforation in keratosis follicularis (Darier-White disease). *Br J Ophthalmol* 86:1192, 2002.
37. Yu-Chen Huang, Ying-Chih Cheng, Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis, *Journal of American Academy of Dermatology*, Mar 2017, [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)31289-0/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)31289-0/fulltext) .
38. Michael Bigby, Robert S. Stern, Adverse reactions to isotretinoin: A report from the Adverse Drug Reaction Reporting System β , *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 18, Issue 3, March 1988, Pages 543-

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Virgil Pătrașcu
Prof. Univ. Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova,
Strada Petru Rareș, Nr 2-4, 200345, Craiova, România,
Telefon 004-0724273676
E-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu
MD, PhD, University of Medicine and Pharmacy
Craiova, Petru Rareș Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania,
Phone: 004-0724273676,
E-mail: vm.patrascu@gmail.com