

Dyskeratosis follicularis

Inger Lily Dorf¹, Mette Sommerlund¹, Anne-Bine Skytte² & Uffe Koppelhus¹



STATUSARTIKEL

1) Dermato-Venerologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V10170720

Dyskeratosis follicularis eller Dariers sygdom (DS) er en sjælden autosomal dominant arvelig hudsygdom. Sygdommen er karakteriseret ved gulbrune skorpedannende papler, der er lokaliseret til de seboreiske områder på skalden, i ansigtet, på halsens sideflader, i nakken, i aksillerne og lysken samt på truncus (**Figur 1**). En række ledsagesymptomer danner basis for inddeling af DS i forskellige kliniske varianter [1].

EPIDEMIOLOGI

DS menes at udgøre omkring 17% af alle identificerede tilfælde af arvelige hudsygdomme, de såkaldte genodermatoser [2]. Den forhåndenværende viden om prævalensen er dog meget begrænset. I en enkeltstående dansk undersøgelse har man estimeret en prævalens på 1:100.000 [3], mens man i en undersøgelse fra England anslog prævalensen til 1:36.000-55.000 [1]. Sygdommen er lige hyppig blandt mænd og kvinder [4].

PATOFYSIOLOGI

DS forårsages af mutationer i genet *ATP2A2* på 12q23-q24.1, som koder for Ca^{2+} -ATPasen SERCA2 i det endoplasmatiske reticulum (ER) [5]. SERCA2 findes i næsten alle kroppens væv. Årsagen til, at der primært ses forandringer i huden, neglene og den orale mucosa, er, at en anden kompensatorisk Ca^{2+} -transporter, SERCA3, ikke udtrykkes i disse væv [1]. Arvegangen er autosomal dominant formentlig med fuld penetrans, men med variabel ekspressivitet. Hidtil er der identificeret over 120 forskellige mutationer i *ATP2A2*, men bortset fra få undtagelser synes der ikke at være en klar association mellem genotype og fænotype i DS [1, 5]. Den variable

HOVEDBUDSKABER

- Dariers sygdom er en arvelig hudsygdom med meget varierende klinisk forløb og præsentation selv inden for familier med den samme genvariant.
- Den underliggende cellulære mekanisme er næsten fuld klarlagt, og den genetiske udredning er systematisk og effektiv.
- Forståelsen af de patofysiologiske mekanismer åbner for udvikling af nye målrettede lægemidler, og den optimerede genetiske diagnostik samt registrering i en database giver mulighed for hurtigere molekulærgenetisk diagnose, koordinerede behandlingsforløb og dannelse af en patientforening.

ekspressivitet og manglende geno-fænotypekorrelation tyder på, at også andre faktorer spiller en rolle for sværhedsgraden hos den enkelte patient. Mutation i *ATP2A2* medfører nedsat transport af Ca^{2+} ind i ER og en deraf følgende stigning i den cytosolære Ca^{2+} . Den ændrede Ca^{2+} -signaler menes at føre til de karakteristiske histologiske forandringer, der ses ved DS: akantolyse og dyskeratose. Akantolysen skyldes antagelig, at syntese, processering og transport af junktionelle proteiner hæmmes, og celle-celle-adhæsion i epidermis nedsættes [1, 6, 7]. Den apoptose, der fører til dyskeratose ved DS er formentlig resultatet af flere forskellige cellulære mekanismer: Højere cytosolære Ca^{2+} -niveauer forringer sandsynligvis kontrollen med apoptoseinducerende celleykluscheckpoints, så apoptosetærsklen nedsættes [1], nedsat Ca^{2+} i ER medfører nedsat transport af proteiner, og ophobning af delvist processerede proteiner



FIGUR 1

Typiske hudforandringer ved Dariers sygdom. A. På truncus. B. I nakken.



inducerer apoptose [8]. Hos patienter med DS er der endvidere konstateret et forøget antal af den G-protein-koblede transporter P2X7, som er en apoptoseinducerende dødsreceptor [9].

KLINISK PRÆSENTATION

Sygdommen debuterer ofte før 30-årsalderen og kulminerer ved pubertetens begyndelse [1, 4]. Klinisk domineres lidelsen af papler i de seborroiske områder på skalpen og truncus samt i ansigtet, hårgrensen og i fleksurer. Paplerne er hyperkeratotiske, har et »fedtet« udseende og kan variere i farve fra gul over rød til brun [1, 4, 6]. Navnlig i fleksurer har paplerne tendens til at konfluere og danne verrukøse plaques [4, 6, 10]. Herudover ses også flade, vortelignende papler på dorsalsiden af hænderne og fødderne, hyperkeratotiske palmo-plantare papler, brunlige hyperkeratotiske papler i lyskeområdet, hvidlige papler i mundens slimhinde og negleforandringer i form af longitudinelle linjer og fissurer, subunguale hyperkeratoser, fragilitet og V-formede indhak distalt, de såkaldte »billetklip« [1, 5, 6, 11]. Intertriginøse læsioner kompliceres ofte af sekundærinfektioner med bakterier, svampe og vira [4, 6], hvilket af patienterne ofte opleves som det største problem, idet de medfører lugtgener, som i svære tilfælde kan medføre stigmatisering og social isolation [1]. Tilstanden ledsages ofte af kløe og kosmetiske gener.

Ofte er symptomerne mest udtalte i sommerhalvåret, idet eksponering for sollys, høje temperaturer, høj luftfugtighed og sved forværrer sygdommen [5, 12]. Litiumbehandling er ligeledes associeret med øget sygdomsaktivitet. Hos kvinder ses der forværring præmenstruelt og i forbindelse med graviditet [5].

Kliniske varianter

Der er tre kliniske varianter af DS, for hvilke den genetiske baggrund er relativt velbeskrevet: segmental, akral hæmoragisk og acrokeratosis verruciformis mb. Hopf (AKH). Den segmentale variant skyldes genetisk mosaicisme, som er opstået som en postzygotisk mutation i *ATP2A2* tidligt i embryogenesen [13]. Klinisk er lidelsen karakteriseret af lineære læsioner langs Blaschkos linjer eller segmentære hudområder på normal hud (type 1) [1]. Hvis patienten i forvejen har en sygdomsfremkaldende variant i *ATP2A2* og således i noget væv bliver homozygot eller *compound* heterozygot, vil sygdomsbilledet blive karakteriseret af båndformede læsioner langs Blaschkos linjer pga. generaliseret hudsygdom (type 2) [1]. Akral hæmoragisk variant af DS er sjælden og karakteriseret ved hæmoragiske maculae, papler og blæner på ekstremiteterne, nogle gange induceret af traumer. Denne variant forekommer familiært, og der er fundet specifikke mutationer i ikkebeslægtede familier, men der er endnu ikke etableret sikre geno-fæno-typekorrelationer [1, 14, 15]. AKH skyldes en

specifik *missense*-mutation i *ATP2A2* (p.(Pro602Leu)) og har tidligere været beskrevet som en selvstændig sygdomsenhed, men den er nu bredt accepteret som en atypisk og mild form for DS [16]. AKH er karakteriseret ved asymptomatiske, hudfarvede, fladtoppede, verrukøse læsioner dorsalt på hænder og fødder samt palmo-plantare hyperkeratoser af forskellig størrelse [16].

Herudover beskrives der i litteraturen et antal kliniske varianter af DS: hypertrofisk, verrukøs, vesikulobulløs, erosiv og prædominant intertriginøs, som dog udelukkende er baseret på den dominerende type af læsion og ikke har en kendt fæno-genotypekorrelation.

Komplikationer og komorbiditet

Sekundærinfektioner er en meget væsentlig komplikation i forbindelse med DS. Til de mere alvorlige af disse hører Kaposi varicelliforme eruption, som skyldes en udbredt infektion med herpes simplex-virus [10]. Herpesvirusinfektionen kan angribe både aktive læsioner og læsioner i remission og kan i svære tilfælde nødvendiggøre indlæggelse [10].

Kasuistisk er det ofte beskrevet, at neuropsykiatriske symptomer er komorbiditet til DS, men indtil for nylig har der manglet epidemiologisk evidens for denne association. I 2015 publicerede en svensk forskergruppe imidlertid en undersøgelse med over 700 patienter med DS, hvor de påviste en klar statistisk sammenhæng mellem DS og øget forekomst af intellektuelle handicap defineret i henhold til ICD-10 F70-71 som hhv. mild og moderat mental retardering [17]. I andre studier har man fokuseret på affektive tilstande som depression og bipolar lidelse, som lader til at forekomme hyppigere hos patienter med DS end hos baggrundsbefolkningen. Der er også påvist en øget tendens til selvmordstanker og selvmordsforsøg, om end resultaterne i forskellige undersøgelser ikke synes at være indbyrdes konsistente [1, 18].

DIAGNOSTIK

Det karakteristiske kliniske billede og den dominante arvegang er ofte tilstrækkeligt til at stille diagnosen, men den kan bekræftes histopatologisk, og der bør tilbydes molekylærgenetisk udredning og klinisk-genetisk rådgivning til fertile voksne. Ved nye tilfælde af DS med negativ familiehistorie er de vigtigste differentialdiagnoser Hailey-Haileys sygdom og Grovers sygdom [4, 11].

Histopatologi

De histopatologiske forandringer ses i epidermis, fraset let til moderat perivaskulær lymfocytinfiltration i den superficielle dermis [1]. Biopsi fra hudlæsionerne viser de to karakteristiske forandringer i epidermis: akantolyse og dyskeratose. Basalcellelaget har normalt udseende, men suprabasalt ses der fokal lakunedannelse

pga. manglende celle-celle-adhæsion i de akantolytiske celler. Stratum basale og stratum spinosum er kendetegnet ved forekomsten af store celler, som kaldes *corps ronds* og har lyst cytoplasma, samt fragmenterede, mørke cellekerner omgivet af keratinbundter og består af dyskeratotiske celler [1, 6, 11]. I stratum corneum ses små, ovale celler med pyknotiske kerner og stærkt eosinofilt cytoplasma [1, 4, 11]. Cellerne, som kaldes *grains*, er muligvis derivede fra *corps ronds* [1]. De overliggende superficielle lag af epidermis er hyperkeratotiske og prægede af papillomatose.

Genetisk udredning

P.t. tilbydes voksne, fertile patienter klinisk-genetisk udredning og rådgivning i de tilfælde, hvor man har mistanke om DS, og parret har ønske om prænataldiagnostik eller præimplantationsgenetisk diagnostik. I andre tilfælde af DS kan genetisk udredning foretages for at sikre diagnosen. Molekylærgenetisk foretages der palmopantar keratodermagenpanelscreening på Aarhus Universitetshospital. Ved segmentær DS påvises der sjældent mutationer i *ATP2A2* i perifert blod, og i sådanne tilfælde kan man supplere med mutationsundersøgelse af hudbiopsier [13, 19]. Selv ved negativt gensvar på en hudbiopsi kan der i sjældne tilfælde forekomme mosaicisme [19].

BEHANDLING

Håndtering af DS kræver både nonfarmakologiske og farmakologiske behandlingstiltag.

Den nonfarmakologiske del sigter på at mindske stimuli, som forværrer tilstanden: infektion, friktion, sved og sol. Der anbefales god hygiejne, anvendelse af fugtighedscreme til styrkelse af den kompromitterede hudbarriere, let og løs påklædning efter forholdene, samt at patienterne undgår solbadning og bruger en højfaktorsolcreme [4]. Endvidere bør behandling med litiumpræparater så vidt muligt undgås.

Retinoider er fortsat hjørnestenen i den farmakologiske behandling. I mildere tilfælde anvendes der lokale retinoider evt. i kombination med lokale kortikosteroider ved opblussen. I sværere tilfælde af DS kan man forsøge systemisk behandling med retinoider [1, 20]. Forværringer under graviditet udgør et særligt problem, fordi graviditet er kontraindikation for brug af orale og lokale retinoider. Sekundærinfektioner med bakterier og svampe behandles med antibiotika og svampemidler samt topiske kombinationssteroider og kaliumpermanganatbade eller klorbade, mens Kaposi varicelliforme eruption behandles med antivirale midler såsom aciclovir [1, 21]. Svær præmenstruel opblussen kan evt. forsøges behandlet med p-piller [1, 22]. Andre mulige behandlingsmodaliteter er laserbehandling, kirurgi og lavdosis røntgenstrålebehandling [1, 23].

DISKUSSION

Genodermatoser er sjældne hudsygdomme, og den tilgængelige viden om og forskning i disse sygdomme modsvares tilsvarende af få studier og få muligheder for at få økonomisk støtte. Således udgøres den videnskabelige litteratur om DS i stor udstrækning af casebeskrivelser, mens store og systematiske undersøgelser i væsentlig grad savnes. Sådanne undersøgelser forudsætter adgang til patienter, og hidtil har registrering af patienter med genodermatose, såsom patienter med DS, været mangelfuld og ustruktureret i Danmark. Imidlertid har vi en velfungerende patientdataregistrering og infrastruktur og derved gunstige betingelser for at etablere en database over patienter med genodermatoser. Bl.a. på den baggrund er vi i samarbejde med landets øvrige dermatologiske afdelinger, de genetiske afdelinger og rare.eu ved at oprette Dansk Database for Genodermatoser (DDG). DDG vil blive etableret som en forskningsdatabase og vil efter tilladelse og samtykke i første omgang registrere patienter med de hyppigste genodermatoser. Database vil indeholde oplysninger om både geno- og fænotype, i det omfang oplysningerne er tilgængelige. Arbejdet er blevet indledt med en retrospektiv registrering af genodermatoserne ichthyosis og epidermolysis bullosa (EB) og har bl.a. resulteret i genetablering af en patientforening for patienter med EB. De genetiske hudsygdomme medfører ofte social stigmatisering og isolation, så det er centralt for at leve godt med sygdommen, at patienterne får mulighed for at møde andre i samme situation og et sundhedsvæsen med viden og ressourcer til at løfte opgaven med livslang behandling og kontrol. Patientforeninger kan medvirke i begge disse sammenhænge. Med afsæt i DDG ønsker vi, som et næste projekt, at foretage en komplet registrering og validering af patienter med diagnosen DS i Danmark for derved at øge vores viden om denne sygdoms udbredelse og forløb i Danmark.

SUMMARY

Inger Lily Dorf, Mette Sommerlund, Anne-Bine Skytte & Uffe Koppelhus:

Dyskeratosis follicularis

Ugeskr Læger 2018;180:V10170720

Dyskeratosis follicularis (or Darier's disease) is a genetic skin disease with an autosomal dominant inheritance and a prevalence of 1:100,000-1:35,000. Mutations in the gene *ATP2A2* encoding the Ca^{2+} -ATPase SERCA2 in the endoplasmic reticulum lead to acantholysis and dyskeratosis in the epidermis, nails and mucosal membranes with resultant brown-yellow coloured, often infested skin papules and nail changes. The newly established Danish database for genodermatoses is embarking on an extensive registration of all Danish patients with Darier's disease. Hopefully, the establishment of this

database will lead to better research and the formation of a patient association.

KORRESPONDANCE: Uffe Koppelhus. E-mail: uffekopp@rm.dk

ANTAGET: 16. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Kap. 59. Saunders Elsevier Health Sciences, 2012.
2. Itin P, Salgado DA. Important genodermatoses for the practitioner. *Hautarzt* 2013;64:26-31.
3. 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.
4. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:97-105.
5. Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol* 2016;43:275-9.
6. Engin B, Kutlubay Z, Erkan E et al. Darier disease: a fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33:448-51.
7. Dhitavat J, Cobbald C, Leslie N et al. Impaired trafficking of the desmoplakins in cultured Darier's disease keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003;121:1349-55.
8. Paschen W. Dependence of vital cell function on endoplasmic reticulum calcium levels: implications for the mechanisms underlying neuronal cell injury in different pathological states. *Cell Calcium* 2001;29:1-11.
9. Leinonen PT, Hägg PM, Peltonen S et al. Reevaluation of the normal epidermal calcium gradient, and analysis of calcium levels and ATP receptors in Hailey-Hailey and Darier epidermis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1379-87.
10. Vogt KA, Lohse CM, El-Azhary RA et al. Kaposi varicelliform eruption in patients with Darier disease: a 20-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:481-4.
11. Klausegger A, Laimer M, Bauer JW. Darier disease. *Hautarzt* 2013;64:22-5.
12. Kamijo M, Nishiyama C, Takagi A et al. Cyclooxygenase-2 inhibition restores ultraviolet B-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in keratinocytes: possible therapeutic approach of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of Darier disease. *Br J Dermatol* 2012;166:1017-22.
13. Knopp EA, Saraceni C, Moss J et al. Somatic ATP2A2 mutation in a case of papular acantholytic dyskeratosis: mosaic Darier disease. *J Cutan Pathol* 2015;42:853-7.
14. Ruiz-Perez VL, Carter SA, Healy et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease: variant cutaneous phenotypes are associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 1999;8:1621-30.
15. Hamada T, Yasumoto S, Karashima T et al. Recurrent p.N767S mutation in the ATP2A2 gene in a Japanese family with haemorrhagic Darier disease clinically mimicking epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol* 2007;157:605-8.
16. Bergman R, Sezin T, Indelman M et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf showing P602L mutation in ATP2A2 and overlapping histopathological features with Darier disease. *Am J Dermatopathol* 2012;34:597-601.
17. Cederlöf M, Karlsson R, Larsson H et al. Intellectual disability and cognitive ability in Darier disease: Swedish nation-wide study. *Br J Dermatol* 2015;173:155-8.
18. Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM et al. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol* 2010;163:515-22.
19. Harboe TL, Willems P, Jespersgaard C et al. Mosaicism in segmental Darier disease: an in-depth molecular analysis quantifying proportions of mutated alleles in various tissues. *Dermatology* 2011;222:292-6.
20. Zamiri M, Munro CS. Successful treatment with oral alitretinoin in women of childbearing potential with Darier's disease. *Br J Dermatol* 2013;169:709-10.
21. Parslew R, Verbov JL. Kaposi's varicelliform eruption due to herpes simplex in Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:428-9.
22. Oostenbrink JH, Cohen EB, Steijlen PM et al. Oral contraceptives in the treatment of Darier-White disease – a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:442-4.
23. Cipollaro VA, Shaps R. The treatment of Darier's disease: a comparison of superficial x-ray and Grenz ray therapy. *Int J Dermatol* 1979;18:580-3.