

# Darier Hastalığı ile Bipolar Afektif Bozukluk Birlikteliği

## Darier's Disease Associated with Bipolar Mood Disorder: Case Report

Dr. Filiz CANPOLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Bengü ÇEVİRGEN CEMİL,<sup>a</sup>  
Dr. Fatma ESKİOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Murat OKTAY,<sup>b</sup>  
Dr. Murat ALPER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği,  
<sup>b</sup>2. Patoloji Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.01.2008

*Bu bildiri XXI. Ulusal Dermatoloji  
Kongresinde (2006 Antalya) poster bil-  
dirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Filiz CANPOLAT  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
filizcanpolat@hotmail.com

**ÖZET** Darier hastalığı, otozomal dominant geçiş gösteren, nadir görülen bir genodermatozudur. Seboreik ve fleksural bölgelerde yerleşmiş yağlı keratotik papüller ve plaklarla karakterizedir. Tipik histopatolojik özelliği fokal akantolitik diskeratozudur. Sarko/endoplazmik retikulum kalsiyum ATP az-2 pompasını (SERCA-2) kodlayan 12q23-24 kromozomu üzerindeki ATP2A2 genindeki mutasyonun hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Bipolar afektif bozuklukta da aynı bölgede lokalize mutasyon olduğu bilinmektedir. Biz, Darier hastalığı ile bipolar afektif bozukluk birlikteliği gösteren, oral asitretin tedavisine çok iyi yanıt veren bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Darier hastalığı, keratozis follikülaris, bipolar afektif bozukluk, asitretin

**ABSTRACT** Darier's disease is a rare cutaneous genodermatose with an autosomal dominant mode of inheritance. Greasy papules and plaques arise on the seborrheic areas and in the flexures. Focal acantholytic dyskeratoses is the typical histopathologic finding. The underlying defect is the result of mutations in the ATP2A2 gene on chromosome 12q23-24 that encodes for a sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA-2). Darier's disease and bipolar mood disorder have mutations in same domain of ATP2A2. We report a case of Darier's disease associated with bipolar mood disorder and treated with acitretin successfully.

**Key Words:** Darier's disease, keratosis follicularis, bipolar mood disorder, acitretin

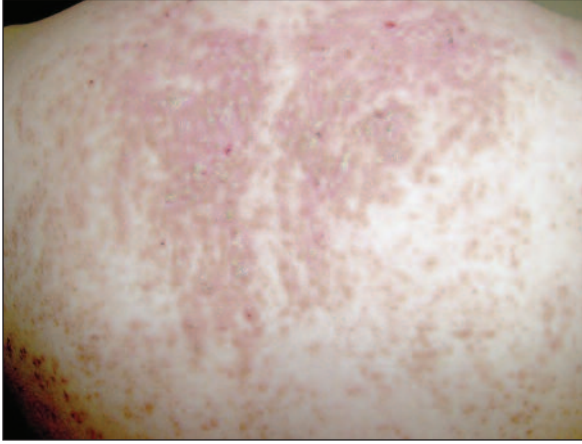
**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(1):46-50**

**D**arier hastalığı (DH), 1:50.000-100.000 oranında nadir görülen otozomal dominant bir genodermatozudur.<sup>1,2</sup> Epidermis, tırnak ve mukoz membranlarda keratinizasyon bozukluğu ile karakterizedir. Aynı lokalizasyonu göstermesi nedeniyle DH'nın nedeninin bipolar afektif bozukluk (BAB) ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>3</sup> Biz, nadir görülmesi nedeniyle DH ile BAB birlikteliği gösteren, kutanöz lezyonların oral asitretin tedavisine çok iyi yanıt verdiği bir olgu sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşında kadın hasta, sekiz yaşından beri var olan baş, kollar ve gövdedeki kabarık ve kaşıntılı döküntüleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin güneş ışığı ve terleme ile arttığı, kışın ise hafifledi-

ği öğrenildi. Özgeçmişinde 10 senedir BAB olduğu ve antidepresan tedavi aldığı, soy geçmişinde annesinde de benzer deri lezyonlarının olduğu öğrenildi. Yapılan dermatolojik muayenede yağlı görünümde, sarı-kahverenkli papüller lezyonlar, yüz, kulak arkaları, gövde, kol ve bacakların fleksural bölgelerinde daha yoğun yerleşmekte olup tüm vücudu kaplıyordu. Lezyonlar yer yer birleşerek plaklar oluşturmuştu (Resim 1, 2, 3). Saçlı deride yağlı görünümde skuamli plakları vardı. Oral mukozaya ve tırnakları doğaldı. Annesinin dermatolojik muayenesinde de benzer bulgular mevcuttu. Bize başvurduğu sırada depresif epizodda olan hastanın psikiyatrik muayenesinde BAB tanısı desteklenerek, kullandığı antidepresan tedavinin



**RESİM 1:** Sırtta Darier hastalığına ait tipik lezyonlar.



**RESİM 2:** Bacak ön yüzünde ön yüzünde yaygın kahverengi hiperkeratotik papüllerin yakından görünümü.



**RESİM 3:** Kol ve gövde ön yüzünde yaygın kahverengi hiperkeratotik papüller.

devamı önerildi. Olgunun foliküler keratotik papül içeren lezyonundan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde DH ile uyumlu olarak stratum korneumda hiperkeratoz, parakeratoz, epidermiste fokal alanda akantoz, suprabazal ayrışma, ayrışma altında bazal tabakada villi benzeri yapılanma, corps rond ve grain hücreleri ile dermiste perivasküler orta şiddette lenfositik infiltrat izlendi (Resim 4, 5). Hastanın rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ve abdominal ultrasonografisi normal sınırlar içindeydi. Hastaya güneşten korunması önerilerek 35 mg/gün oral asitretin tedavisi başlandı. Tedaviye başladıktan sonraki üçüncü ayda lezyonlarda büyük ölçüde iyileşme saptandı (Resim 6, 7).

## TARTIŞMA

DH'nın karakteristik özelliği, göğüsün ön bölgesi, sırtın orta kısmı, saç sınırı gibi seboreik bölgelerde ve fleksuralarda yerleşen yağlı, hiperkeratotik sert papüllerdir. Lezyonlar genellikle kaşıntılıdır.<sup>4</sup> Be-

lirtiler 6 ile 20 yaşları arasında başlar, pubertede pik yapar ve sıklıkla akne veya seboreik dermatit ile karıştırılabilir.<sup>5</sup> Hastalığı tetikleyen faktörün ne olduğu bilinmemekle beraber pubertede sebum salgısının artması ve bakteriyel floradaki değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>4</sup> Hastamızda olduğu gibi güneş ışığı ve terleme ile şikayetler artabilir. Buna neden olarak da solar hasarın inflamasyonu indüklemesi gösterilmektedir.<sup>6</sup> Hastalar özellikle fleksural bölgelerdeki sekonder enfeksiyon nedeniyle kötü kokudan şikayetçi olabilir. Olgumuz da genital ve aksillar bölgelerinde belirgin bir kokuya sahiptir.

DH'nda saç genellikle normal olmakla beraber, saçlı deri sıklıkla kalın, yağlı skuam ve krutlarla kaplanmıştır. Olgumuzda da saçlı deride yağlı skuamli plaklar bulunmaktaydı. Hastaların %95'inde el ve ayaklarda punktata, keratotik papüller şeklinde akral tutulum görülür.<sup>7,8</sup> Hastamızda ise ayak tabanında hiperkeratoz dışında bir bulgu yoktu. Tırnak tutulumu, tırnaklarda frajilite, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji şeklindedir. Ayrıca longitudinal beyaz çizgilenme olabilir ve bu çizgilerin tırnağın serbest kenarını kesen uçlarında V şeklinde oyuklar görülür. Sert damakta %15 oranında kaldırım taşı manzarası ve mukozal plaklar şeklinde oral mukoza tutulumu olabilir.<sup>4</sup> Olgumuzda tırnak ve mukozal tutulum olmamasına rağmen annesinin el tırnaklarında V şeklinde triangüler çentikleşme mevcuttu. Histopatolojisinde, 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" tipiktir. Hailey-Hailey (HH) hastalığı ve Grover hastalığı (GH) gibi diğer akantolitik diskeratozlardan ayırt edilmelidir.<sup>7</sup> DH'de spongiöz ve nükleer kırıntılar olmaması ile GH'den; lezyonun fokal olması, şiddetli lakuna veya bül oluşmaması ve "corps rond" ve "grain" hücrelerinin izlenmesi ile HH'den uzaklaşmıştır.<sup>9</sup> Bizim olgumuzda da histopatolojik görünüm tanıyı desteklemiştir.

DH'nın diğer medikal problemlerle ilişkisi genellikle gözlenmez. Fakat bazı ailelerde BAB, mental retardasyon, şizofreni, rekürren depres-

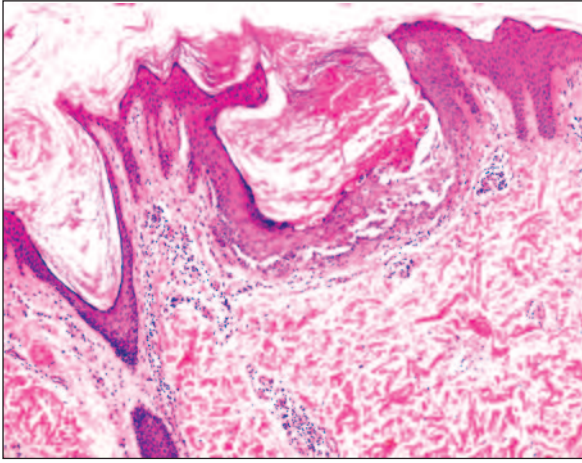
yon, intihar girişimi ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla birlikteliği bildirilmiştir.<sup>4,10</sup> Olgumuzda da psikiyatrik muayene sonucunda BAB olduğu tespit edilmiştir. Nadir olarak skolyoz, konjenital hidronefroz, spina bifida, renal ve testiküler agenezi ve at nalı böbrek ile birliktelikler bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> DH kronik gidişli olmasına rağmen önemli bir komplikasyonu yoktur. Lokalize veya yaygın viral enfeksiyonlar, dermatofitoz ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi derinin sekonder enfeksiyonları en sık gözlenen komplikasyonlardır.<sup>11</sup> Olgumuzda herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

DH'na neden olan gen, sarko/endoplasmik retikulum kalsiyum ATP az-2 (SERCA-2) pompasını kodlayan 12q23-24 kromozomu üzerindeki ATP2A2 genidir.<sup>13</sup> SERCA-2 epidermal hücre adezyonu ve diferansiasyonundan sorumludur.<sup>13,14</sup> SERCA-2'de görülen bir anomali hücre içi sinyal sisteminde değişikliğe neden olabilir ve desmozomal komponentlerin sentezini ve iletimini etkileyebilir.<sup>15</sup> Bunun sonucunda hastalığın esas nedeni olan tonofilament-desmozom kompleksinde gelişim kusuru oluşur ve epidermal hücrelerin bağlantılarının kopmasıyla akantoliz, hatalı keratinleşme ve ayrışma görülür.<sup>16</sup> Son senelerde yapılan araştırmalarla BAB ile DH'da mutasyona uğrayan genin aynı olduğu gösterilmiştir.<sup>3,17</sup>

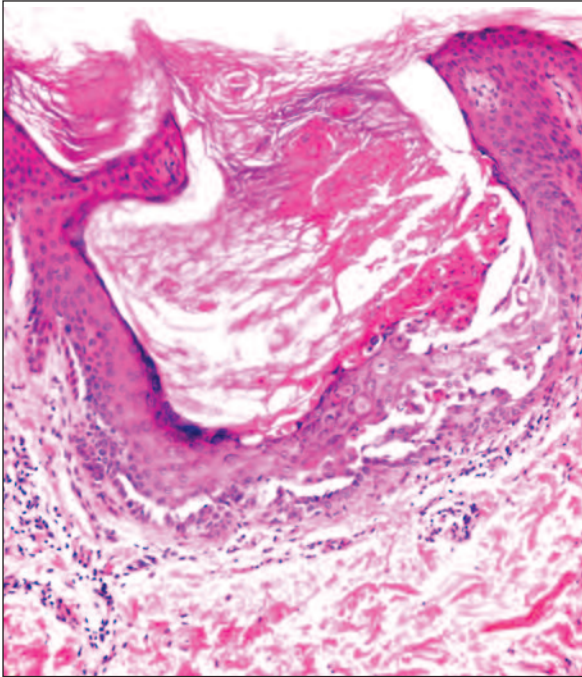
Bu birlikteliğin nedenleri bazı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

1. Afektif bozukluk, kronik deri hastalığına karşı bir psikolojik reaksiyon olabilir ve altta yatan genetik bağlantı ile ilişkisi yoktur (Reaktif hipotez).
2. Darier mutasyonunun kendisi afektif bozukluğa yol açıyor olabilir (Pleitropi hipotezi).
3. Afektif hastalık için ayrı bir gen vardır ve DH geni ile genetik bir bağlantı olabilir (Bağlantı hipotezi).<sup>18</sup>

BAB kendini hem manik hem depresif epizodlarla gösterir. Genellikle önce depresyonla başlar. Çoğu hastada hem manik hem depresif dönemler görülmesine rağmen %10-20 hastada yalnızca manik dönem görülebilir.<sup>1</sup> Olgumuzda da ilk depresyon döneminden sonra manik ataklar ve zaman zaman normal duygu durumu görülmüş olsa da bi-



**RESİM 4:** Stratum korneumda hiperkeratoz, parakeratoz, epidermiste fokal alanda akantoz, suprabazal ayrışma, ayrışma altında bazal tabakada villi benzeri yapılanma, dermiste perivasküler orta şiddette lenfositik infiltrat izlenmekte (HE, x 100).



**RESİM 5:** Epidermiste suprabazal akantoliz, diskeratotik hücreler, corps rond(ok başı) ve grain hücreleri (ok) dikkati çekmektedir. HEX200.

ze başvurduğu sırada depresif dönemdeydi. DH olan ailelerde BAB birlikteliği bildirilmişse de hastamızda olmasına rağmen, annesinde herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık görülmemiştir.

Tedavide sıcaktan ve güneş ışığından kaçınma ve emolyen kullanımı genel öneriler arasındadır.<sup>5</sup> Topikal tedavide antiseptikler, retinoidler ve %15-

fluorourasil kullanılmaktadır. Sistemik olarak verilen retinoidlerle (asitretin, isotretinoin) %90 hastada iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bazı hastalar yalnızca yaz aylarında oluşan alevlenmeleri önlemek için oral retinoidlere ihtiyaç duyarlar.<sup>5</sup> Rubegni ve ark. DH olan genç kadın hastada tedaviden önce olmamasına rağmen, oral isotretinoin sonrası afektif değişiklikler ve depresif semptomların olduğunu belirtmişlerdir. İso-tretinoinin depresyon ve in-



A



B

**RESİM 6 A,B:** Asitretin tedavisi ile lezyonların üç ay sonraki görünümü.

tihar girişimi eğilimine neden olabileceğini düşünerek tedaviyi kesmişler ve 15 gün sonra semptomların düzeldiğini rapor etmişlerdir. Bu yüzden Darier hastalarında retinoid kullanırken dikkatli olmak gerekir. Aynı vakada topikal takrolimus ile remisyona sağlanmıştı.<sup>10</sup> Nadiren kullanılan diğer oral tedaviler arasında oral prednizolon, siklosporin, oral kontraseptifler, esansiyel yağ asitleri yer alır. Oral tedaviye cevap alınmadığı durumlarda lazer ve dermabrazyon gibi cerrahi tedaviler denenebilir.<sup>8</sup>

Olgumuza DH tanısı, tipik klinik görünüm ve spesifik histopatolojik bulguların tespiti nedeniyle

konuldu. Hastamızın lezyonlarının yaygın olması nedeniyle asitretin 0.5 mg/kg/gün dozla başlandı. Tedaviyi bırakmasını gerektirecek herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadı. Üç ay sonraki kontrolünde, papüler lezyonlarının deri seviyesine inmiş olduğu görüldü.

Olgumuzda olduğu gibi ciddi lezyonları olan hastaların nadir görülmesi, BAB ile birlikteliğinin genetik olarak kanıtlanmış olmasına rağmen çok nadir görülmesi ve sistemik asitretin tedavisine iyi cevap vermesi nedeniyle olgu olarak bildirilmesi uygun bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Wilkinson JD, Marsden RA, Dowber RPR. Review of Darier's disease in the Oxford region. *Br J Dermatol* 1977;97(Suppl 15):15-6.
2. Svendsen IB, Albrechtsen B. The prevalence of dyskeratosis follicularis (Darier's disease) in Denmark: An investigation of the hereditary in 22 families. *Acta Derm Venereol* 1959;39:256-69.
3. Ewald H, Mors O, Flin T, Kruse TA. Linkage analysis between manic depressive illness and the region on chromosome 12q involved in Darier's disease. *Psychiatr Genet* 1994;4(4):195-200.
4. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(1):40-50.
5. Burge S. Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(2):53-6.
6. Baba T, Yaoita H. UV radiation and keratosis follicularis. *Arch Dermatol* 1984;120(11):1484-7.
7. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127(2):126-30.
8. Cooper S, Burge S. Darier's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(2):97-105.
9. Bennett L, Johnson JR, Honig P. Congenital diseases (Genodermatoses). In: Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Murphy G, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1993. p.155-8.
10. Rubegni P, Poggiali S, Sbrano P, Risulo M, Fimiani M. A case of Darier's disease successfully treated with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(1):84-7.
11. Zeglaoui F, Zarea I, Fazaa B, Houimli S, El Fekih N, Ezzine N, et al. Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(1):114-7.
12. Tursen U, Erdem E, Ustunsoy D, Cinel L, İkiz-oğlu G. Darier's disease associated with horseshoe kidney. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(2):235-6.
13. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, et al. Mutations in ATPA2, encoding a calcium pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21(3):271-7.
14. Sheridan AT, Hollowood K, Sakuntabhai A, Dean D, Havnanian A, Burge S. Expression of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase type 2 isoforms (SERCA 2) in normal human skin and mucosa, and Darier's disease skin. *Br J Dermatol* 2002;147(4):670-4.
15. Hulatt L, Burge S. Darier's disease: hopes and challenges. *J R Soc Med* 2003;96(9):439-41.
16. Hakuno M, Shimizu H, Akiyama M, Amagai M, Wahl JK, Wheelock MJ, et al. Dissociation of intra- and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2000;142(4):702-11.
17. McGuffin P, Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2003;60:497-502.
18. Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry* 2002;7(4):424-7.