

Darier-White Hastalığı (2 Olgu Sunumu)*

DARIER-WHITE DISEASE (TWO CASES)

Emel YAVRUCUOĞLU*, Yunus SARAL**, İbrahim KÖKÇAM
Songül SAĞLAM*, Şule YÜKSEL YILMAZ*, Belkıs UYAR*

* Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

** Uz.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

*** Yrd.Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Darier-vwhite hastalığı inatçı hiperkeratotik papüllerle karektehze genetik bir keratinizasyon hastalığıdır. Hastalığın geçiş şekli genellikle otozomal dominant özellikte olmasına rağmen mutasyonla da oluşabilir. Burada Darier-White hastalığı tanısı koyduğumuz iki hastayı yayınlayıp literatürü kısaca gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Darier-VVwhite Hastalığı,
Keratozis Follikularis

T Klin Dermatoloji 1997, 7:114-118

SUMMARY

Darier-White disease is a genetic disorder of keratinization characterized by persistent eruption of hyperkeratotic papules. The disease, although usually transmitted an autosomal dominant pattern, may occur as a mutation. Here, we presented two patients who were diagnosed as a Darier-White disease and reviewed the literature briefly.

Key Words: Darier-White Disease,
Keratozis Follicularis

T Klin J Dermatol 1997, 7:114-118

Darier-VVwhite hastalığı sıklıkla 8-15 yaşlarında başlayan, prevalansı 1/55.000-1/100.000 arasında değişen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Her iki cins eşit olarak tutulur. Klinik olarak yüz, gövde ve ekstremitelerin fleksör yüzlerinde yerleşen küçük, sert, başlangıçta deri renginde daha sonra esmer-siyah renkte yağlı krutlarla kaplanan folliküler papüllerle karakterizedir. Bu papüller yer yer birleşerek plak ve vejetan kitleler oluştururlar (1-5). Göğüs ve saçlı deride de lokalize lezyonlar görülebilir. Avuç içleri ve ayak tabanları, tırnaklar ve oral mukoza sıklıkla tutulan bölgelerdir (1,3,6).

OLGU I

S. I. 48 yaşında erkek hasta. Elazığ/Baskil doğumlu. Saçlı deride, bacaklarda gövdede iltihaplı, kabuklu, yer yer kanayan lezyonlardan şikayetçiydi. Şikayetleri 7 yaşında ilk olarak saçlı deride iltihaplı, kabuklu sulantılı döküntüler şeklinde başlamış.

12-13 yaşlarına kadar yılda 3-4 kez tekrarlayarak 1-2 hafta boyunca devam ediyormuş. Daha sonra şikayet-

Geliş Tarihi: 05.09.1996

Yazışma Adresi: Dr.Emel YAVRUCUOĞLU
İsparta Devlet Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, İSPARTA

*Bu olgu sunumu 1-5 Ekim 1996 tarihleri arasında Antalya'da yapılacak olan Dermatoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

leri azalmış fakat tamamen düzelme gözlenmemiş. Şikayetleri yaz ve sonbahar ayları ile sıkıntı ve stres durumlarında artıyormuş. Hastamız değişik zamanlarda hastanede yatarak tedavi görmüş, en son 2 yıl önce tiganon tedavisi başlanmış ve ilacı aralıklı olarak 8 ay boyunca kullanmış. Bu tedaviden sonra hasta tama yakın düzelmiş fakat kısa süre sonra tekrar nüks gözlenmiş. Son bir yıldır şikayetleri olmamış, fakat 20 gündür saçlı deri, bacaklar, kalçalar ve sırtta döküntüleri artmış. Hasta tiganon dışında tetrasiklin içeren antibiyotikler, antibiyotik ve steroidü pomatlar kullanmış.

Özgeçmişinde gastrit dışında bir özellik yoktu.

Soygeçmişte: Üçü hasta (2 kız, 1 erkek), dördü sağlıklı (4 kız) yedi çocuk sahibi olan hastamızın kardeşi yok ve anne-babasında hastalık tanımlanıyor.

1. çocuk: 28 yaşında, kız, sağlıklı, evli, 2 çocuğu da sağlıklı.

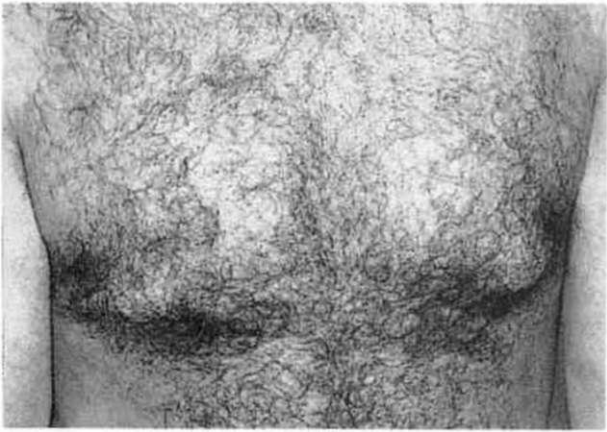
2. çocuk: 24 yaşında, kız, sağlıklı, evli, 2 çocuğu da sağlıklı.

3. çocuk: 23 yaşında, erkek, hasta. Hastalığı 7 yaşında iken başlamış. Tüm gövdede papüler tarzda döküntü oluşmuş. Daha sonra döküntüde sulantı ve enfeksiyon gelişmiş. Şikayetler askerlik sırasında artmış ve hastalığı nedeniyle erken terhis edilmiş.

4. çocuk: 19 yaşında, kız, hasta. Şikayetleri 7 yaşında iken başlamış. Vücudunda özellikle yüz, göğüs, sırtta papüler tarzda döküntüler var. Tırnak tutulumu belirgin.



Şekil 1a.



Şekil 2a.

5. çocuk: 14 yaşında, kız, sağlıklı.

6. çocuk: 12 yaşında, kız, sağlıklı.

7. çocuk: 8 yaşında, kız, hasta. Şikayetleri 1 yıldır devam ediyor.

Kulak arkası ve saçlı deride çok sayıda sivilcelerle, özellikle göğüs orta kısmında papüler tarzda döküntü var. Saçlı derideki lezyonlarda sekonder enfeksiyon gelişmiş.

Dermatolojik Muayene: Yüzde, retroaurikuler bölgede ve saçlı deride çok sayıda üzeri kalın krutlu, foliküler papüller, aurikula üzerinde yer yer erode alanlar ve sulantı vardı. Saçlı deride yaygın alopesik alanlar, kalın krutlar ve erode alanlar, üst ekstremitelerde üzeri kalın krutlu çok sayıda foliküler papüller bulunuyordu (Şekil 1a,1b).

Göğüste eritemli zeminde çok sayıda foliküler papüller ve üzeri hiperkeratozik plaklar (Şekil 2a), sırtta lumbo-sakral bölgede lokalize 23 x 30 cm çaplı üzeri kalın krutlu yer yer erode plak, sol kruris ön yüzde 20 X 10 cm çaplı üzeri erode, hemorajik krutlu ve hiperkeratozik, vejetan, fissürlü plak, sağ kruriste 3 x 5, 3 x 3, 4 x 5 cm çaplarında üzeri hiperkeratozik krutlu plaklar vardı (Şekil 2b).

K



Şekil 1b.



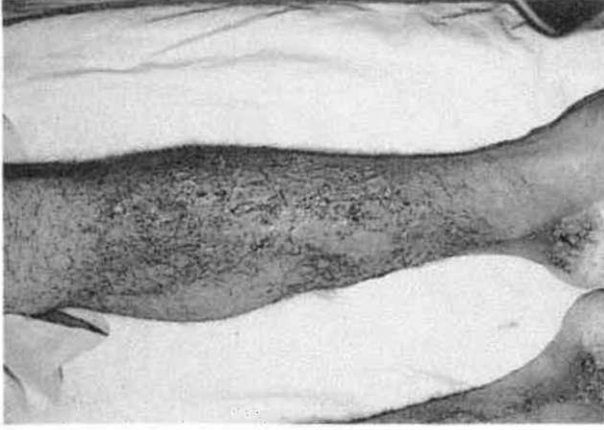
Şekil 2b.

Her iki ayak iç malleol alt kısımlarında 3 x 4 cm çaplı üzeri hiperkeratozik krutlu ve erode plak, topuklarda yoğun olmak üzere yaygın hiperkeratoz (Şekil 3a,3b), tüm el tırnaklarında longitudinal uzanan kahverengi çizgilenmeler, ellerin proksimal tırnak kıvrımında yer yer hiperkeratoz (Şekil 4a,4b), sol el 5. tırnakta V şeklinde çentiklenme, tüm ayak tırnaklarında longitudinal uzanan kahverengi çizgiler ve sol ayak başparmakta V şeklinde çentiklenme mevcuttu. Ağız muayenesinde sert damakta çok sayıda beyaz papüller mevcuttu.

Histopatolojik Tetkik: Hastanın histopatolojik tetkikinde yer yer hiperkeratoz, papillamatoz ve akantoz ile granüler tabakada çevresinde berrak halo bulunan corps ronds'lar, keratin tabakası içinde grain'ler izlendi. Ayrıca suprabazal iakünalar içinde deskuame akantolitik hücreler mevcuttu.

Laboratuvar: Tüm rutin kan ve idrar tetkikleri, biokimyasal analizleri normaldi.

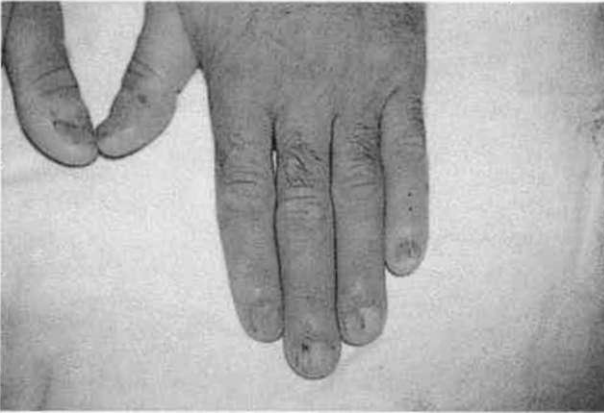
Tedavi: Lezyonların enfekte olmasını göz önüne alarak Amoksisilin + Klavunat tedavisi başladık. Topikal tedavide antiseptik banyolar, lokal salisilik asit preparatları ve topikal mupirocin uyguladık. Sistemik tedavide 0.8



Şekil 3a.



Şekil 3b.



Şekil 4a.



Şekil 4b.

mg/kg/gün dozunda etretinat başladık. Daha sonra dozu 0.5 mg/kg/güne düşürdük. Hasta halen bu dozda tedaviye devam etmektedir. İlaça bağlı herhangi ciddi bir yan etki gelişmemiştir.

OLGU II

M. I. 22 yaşında erkek hasta. Yukarıda tanımladığımız hastamızın oğlu. Elazığ/Baskil doğumlu. On altı yıldır gövde ve yüzde yaygın çok sayıda sivilcelerden şikayetçi. Lezyonlar ilk olarak 7 yaşında boyun bölgesinden başlamıştı. Giderek yüz, aurikular bölge, sırt ve göğüs ön yüzüne yayılmıştı (Şekil 5a,5b). Şikayetleri yazın belirgin olarak artıyor ve hastalığı nedeniyle askerden erken terhis edilmişti.

Dermatolojik muayene: Saçlı derinin 2/3'ünü kaplayan alanda eritemli ve kaba görümlü üzeri sarı krutlu plak mevcut.

Preaurikular bölgede, boyun üst kısmında, yüzde deri renginde folliküler papüller, tüm gövdede, üst ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, omuz başları ve göğüs

bölgesinde 1-3 mm çaplı deri renginde papüller var. Tüm el tırnaklarında longitudinal çizgilerde artış, sol el 1 ve 3, sağ el 2, 3, ve 5. tırnakların distal kenarlarında V şeklinde çentiklenmeler, alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde 1-3 mm çaplı papüller, alt ekstremitelerin longitudinal çizgilerde artış, her iki ayak 1. parmak tırnaklarında V şeklinde çentiklenme mevcuttu. Ağız muayenesi doğaldı.

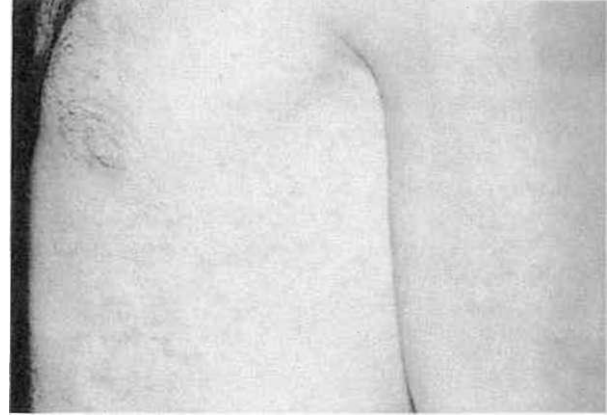
Histopatolojik Tetkik: Suprabazal yerleşimli akantoliziz, yer yer hiperkeratoz ve granüler tabaka içinde corps ronds'lar izlendi. Dermişte kronik inflamatuvar infiltrasyon mevcuttu.

Laboratuvar: Sedimentasyon: 51 mm/saat, Trigliserid: 189 mg/dl (70-150 mg/dl), hemoglobin 11.6 gr/dl (14 -17gr/dl) olması dışında herhangi bir patoloji yoktu.

Tedavi: Sistemik herhangi bir tedavi uygulamadık. Topikal tedavide oklüzyon altında retinoik asit preparatları uyguladık.



Şekil 5a.



Şekil 5b.

TARTIŞMA

Darier-VWhite hastalığı kalıtım biçimi otozomal dominant olan bir keratinizasyon bozukluğu hastalığıdır. Sıklıkla otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte yeni mutasyon olan çok sayıda olgu tanımlanmıştır (1, 2, 4, 5).

Birinci olgumuzun anne, baba ve yakın akrabalarında hastalık anamnezi yoktu. Hastalık ilk olarak olgumuzda görülmüştü. Hastalık muhtemelen yeni mutasyon olarak oluşmuştu. 2. olgumuz birincinin oğlu idi.

Hastalık genellikle 8-15 yaşları arasında, nadiren infantil dönemde başlar. Her iki olgumuzda ve 1. olgumuzun diğer 2 çocuğunda hastalık 7 yaşında başlamıştı.

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hastalarda plazma A vitamini düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Elektron mikroskopik çalışmalarda ise asıl bozukluğun tonofilament-desmozom kompleksinde olduğu, bu komplekste hem sentez ve organizasyon hem de maturasyon bozukluğu bulunduğu saptanmıştır (1,2,3,6).

En erken lezyonlar genellikle kulak arkasından başlar. Boyun, omuzlar, yüz, ekstremitelerin fleksör yüzleri, göğüs orta kısmı ve sırt orta hat en sık tutulan bölgelerdir. Erüpsiyon tüm gövde, kalçalar ve genital bölgeye yayılabilir (3, 6). Bu bölgelerde simetrik yerleşimli folliküler papüllerle başlar. Papüller başlangıçta deri renginde iken zamanla esmer-siyah yağlı krutlarla kaplanmaya başlar. Yapışık olan krut kaldırılırsa bazılarının altında huni şeklinde boşluğun olduğu görülür. Papüller birleşerek plaklar ve vejetan kitleler oluştururlar. Lezyonlar enfekte olma ve kötü kokma eğilimindedirler. Vejetasyonlar intertriginöz bölgelerde yerleşme eğiliminde olduklarından sekonder enfeksiyon sıktır. Bu bölgedeki lezyonlar çok kötü bir koku ve şiddetli kaşıntıya sebep olurlar. Saçlı deride zor kaldırılan krutlar bulunur. Nadir de olsa alopesiye rastlanabilir. Mukozalar tutulabilir. Dil ve dudaklar krutlu, fissürlü, şiş ve ülserli olabilirler (1-3,6-8). El sırtlarında verrü planus benzeri lezyonlar bulunabilir.

Salopek ve ark. vulvada lokalize verrü benzeri lezyonları olan 5 yaşında bir kız çocuğu tanımlamışlardır. Histopatolojik tetkik sonucu olgunun tipik bir lokalize Darier hastalığı olduğu tesbit edilmiştir (9).

Rongioletti ve ark. her iki kruris ön yüzde siğilimsi ve kötü kokulu vejetasyonları olan ve şikayetleri 38 yıldır devam eden 50 yaşında bir vaka tanımlamışlardır (10).

Her iki hastamızda da lezyonlar saçlı deri, yüz, kulak ve boyun bölgesinde çok yoğundu. 1. olgunun her iki krurisinde lineer yerleşimli, hemorajik krutlu, verrüköz lezyonlar, göğüste çok sayıda üzeri sarı krutlu papül ve plaklar ile sakral bölgede hipertrofik ve üzeri krutlu geniş bir plak vardı. 2. olgunun göğüs ve sırt bölgesi ile kolların ekstansör yüzlerinde çok sayıda folliküler papüller vardı.

Güneş hastalığı alevlendirir. Bu olay foto-köbren olarak bilinir. Çoğu vaka kış aylarında iyileşir veya tamamen düzelir (1,3,6) Güneş yanıklarından sonra özellikle bacağı tutan lokalize Darier olguları bildirilmiştir. Her iki hastamız da lezyonlarının yaz ve sonbahar aylarında arttığını kışın düzeldiğini ifade ediyordu.

Tırnak tutulumu hastalığın belirgin bir özelliğidir. En karakteristik bulgu başlangıçta beyaz daha sonra kahverengi renk alan longitudinal uzanan çizgilerin bulunmasıdır. Çizgilerin tırnağın serbest kenarını kesen uçlarında V şeklinde oyuklar belirir. Bazı olgularda subungual kalınlaşma görülür (1-3,11).

Her iki hastamızın tüm el tırnaklarında longitudinal uzanan kahverengi çizgilenmeler vardı. Proksimal tırnak kıvrımında yaygın hiperkeratoz ve tırnakların distal kenarlarında V şeklinde çentiklenmeler vardı.

Darier-VWhite hastalığında herpes simpleks enfeksiyonlarına karşı artmış bir yatkınlık vardır. Herpes simpleks ve poks virus enfeksiyonlarıyla Kaposinin Variselliform erüpsiyonu oluşabilir.İlaveten kronik piyogenik enfeksiyon insidansında artış vardır (1-3). Fakat hastalar üzerinde yapılan invivo ve invitro çalışmalarda humoral ve hücrel immünitede herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (2).

1. olgumuzun retroaurikular bölge ve göğüs orta kısmındaki lezyonları ile kruris ön yüzde bulunan lezyonları enfekteydi ve vejetatif plaklar oluşturuyordu.

Histopatoloji: Darier hastalığının histopatolojisinde hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, suprabazal lakün formasyonu, villilerin lakünler içinde yukarıya doğru proliferasyonu gözlenir. Lakünlerde akantolitik diskeratotik hücreler, corpus rond ve grain'ler mevcuttur. Kleft ve lakün formasyonundan akantolizis sorumludur. Corpus rond'lar açık renkte halo ile çevrili bazofilik nükleusları bulunan hücrelerdir. Grain'ler ise en sık olarak stratum korneumda görülen piknotik nükleuslu küçük koyu hücrelerdir (1- 5, 8).

Her iki olgumuzun histopatolojik tetkikinde Darier hastalığını düşündürecek tipik bulgular; granüler tabaka içinde corps rondlar, keratin tabakası içinde grainler izlendi.

Ayırıcı tanı: Hastalığın hafif formları akne ve sebo-reik dermatit ile karışabilir.

Saçlı deri ve göğüs lezyonlarında seboreik dermatit, el lokalizasyonlarında verrü planus, koltuk altı ve kasık lokalizasyonlarında lokalize dermatitis vegetans ve akantozis nigrikans akla gelmelidir. Yine ihtiyozis vulgaris ve keratozis pilaris karışabilecek hastalıklardandır. Lokalize lineer formun ayırıcı tanısında siğil ve diskeratotik epidermal nevüsler düşünülmelidir (1-3,6,8).

Histopatolojik olarak ayırıcı tanısında benign familial pemfigus, geçici akantolitik dermatoz (Grover hastalığı), benign papüler akantolitik dermatozlar düşünülmelidir (3-5).

Darier hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Günde 100 000- 500 000 ünite gibi yüksek dozlarda A vitamini yararlı olabilmektedir. Şiddetli hastalığı olanlarda Etretinat ya da isotretioninin kullanımından iyi sonuçlar alınmaktadır. Etratınat 0.5-1 mg/kg/gün dozunda etkilidir. Isotretionin 1-2 mg/kg/gün dozunda, Asitretin 0.5 mg/kg/gün dozunda etkili bulunmuştur. Çoğu hastada ilacı kestikten sonra hastalık hızla nüks etmeye eğilimlidir. Enfeksiyon ve ekzematizasyon durumunda sistemik antibiyotikler yararlıdır. Hastaların antiseptik sabunlarla banyo yapmaları yararlıdır. Kabuk ve kepeklerin kaldırılmasında salisilik asit ve propilen glikol içeren jel çok etkilidir. Retinoik asit preparatlarının oklüzyon altında uygulanması da bazı hastalarda çok etkili bulunmuştur. Hipertrofik lezyonlarda eksizyon ve greftleme yararlıdır. Yine dermabrazyon tedavide yardımcıdır (1-3,8).

Biz 1.olgumuza önce lezyonların enfekte olmasını göz önüne alarak Amoksisilin + Klavunat tedavisi başladık. Topikal tedavide antiseptik banyolar, lokal salisilik asit preparatları ve topikal mupirocin uyguladık. Sistemik tedavide 0.8 mg/kg/gün dozunda etretinat başladık. Daha sonra dozu 0.5 mg/kg/güne düşürdük. Hasta halen bu dozda tedaviye devam etmektedir, ilaca bağlı herhangi ciddi bir yan etki gelişmemiştir.

2. olgumuzda sistemik herhangi bir tedavi uygulamadık. Topikal tedavide oklüzyon altında retinoik asit preparatları uyguladık.

KAYNAKLAR

1. Philips SB, Baden HP. Darier-White Disease (Keratinosis Follicularis) and Miscellaneous Hyperkeratotic Disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg MI, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine, 5th ed. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1993: 547-52.
2. Griffiths WAD, Leigh IM, Marks R. Disorders of Keratinization. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ, eds. Textbook of Dermatology, 5th ed. London: Blackwell Scietific Publ, 1993: 1325-90.
3. Tüzün Y, Aydemir EH. Genodermatozlar: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevi, 1994: 577-600.
4. Beno M, Wilman FB. Intraepidermal Vesicular, Bullous, and Pustular Dermatoses. In: Farmer ER, Hood AF. Pathology of the Skin. London: A Publishing Division of Prentice Hall, 1990: 128-40.
5. Lever WF, Schamburg-Lever G. Histopathology of the Skin. 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1990: 79-82.
6. Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. Diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders company Pub. 1990: 669-71.
7. Anthony du Vivier. Atlas of Clinical Dermatology. London, Baltimore, Boston, Bogota, Caracas: Gower Medical Pub. 1993: 18.1-18.33.
8. Kaye VN. Dyskeratosis folliculäre. In: Demis DJ. Clinical Dermatology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990: (4)21-10: 1-2.
9. Salopek TG, Krol A, Jiwbov K. Case report of Darier disease localized to vulva in a 5 year old girl. Pediatr Dermatol 1993, 10(2): 146-8.
10. Rongioletti F, Cestari R, Rebora A: Verrucous and Malodorous Vegetations on the Legs. Arch Dermatol 1992, 128: 397-402.
11. Tüzün Y. Tırnak Hastalıkları: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevi, 1994: 528-36.