

Malattia di Darier: correlazione con TIA e sindrome ansioso depressiva

S. GIUSTINI, L. SEMYONOV, M. MARUCCIA, A. TROCCOLA, M.G. ONESTI, S. CALVIERI

RIASSUNTO: Malattia di Darier: correlazione con TIA e sindrome ansioso depressiva.

S. GIUSTINI, L. SEMYONOV, M. MARUCCIA, A. TROCCOLA, M.G. ONESTI, S. CALVIERI

La malattia di Darier, o discheratosi follicolare di Lutz-Darier-White, è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica dominante, dovuta alla mutazione del gene ATP2A2 localizzato sul cromosoma 12 (12q23-24.1); il gene codifica per una ATP-asi Ca^{2+} dipendente del reticolo sarco-endoplasmatico (SERCA2), implicata nei processi di adesione e differenziazione delle cellule epiteliali, la cui mutazione sembra implicata nei processi di acantolisi e discheratosi tipici del Darier.

Clinicamente si osservano piccole papule ipercheratosiche, di colore grigio-brunastro, che conferiscono alla cute un tipico aspetto "sporco" soprattutto a livello delle regioni interscapolari, presternali, laterali del collo e le grandi pieghe. Caratteristica anche l'onicodistrofia ungueale e la presenza di "pits" in sede palmo-plantare.

Landamento è cronico-recidivante con peggioramento nella stagione estiva.

La terapia è aspecifica ed è basata su terapie topiche emollienti, vitamina A e retinoidi per os (che costituiscono il trattamento di scelta) o retinoidi per via topica. La terapia antibiotica, locale o sistemica, e blande terapie steroidee sono riservate a casi particolari.

Gli AA. presentano il caso di una paziente di 53 anni con una rara associazione tra malattia di Darier, TIA e sindrome ansioso depressiva.

SUMMARY: Darier disease: correlation with TIA and anxious-depressive syndrome.

S. GIUSTINI, L. SEMYONOV, M. MARUCCIA, A. TROCCOLA, M.G. ONESTI, S. CALVIERI

Darier disease, also known as Lutz-Darier-White keratosis follicularis, is a rare genodermatosis caused by an autosomally dominant inherited mutation in the ATP2A2 gene mapped onto 12q23-24.1 chromosoma; this gene encodes a sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase pump (SERCA2) that plays a role in epithelial cellular differentiation and adhesion and its mutation leads to dyskeratosis and acantholysis.

Clinically, Darier disease is characterized by multiple little brownish warty papules. Skin lesions most commonly affects back, chest, neck, axillae and groin.

Nail abnormalities and palmar and/or plantar pits are frequently found.

Darier disease is a chronic, unremitting disorder conditioned by environmental factors such as heat sweat and exposure to sunlight.

There is no specific treatment for Darier disease: topic moisturizing cream, oral vitamin A and oral retinoids (gold standard), topical retinoids are commonly used; topical or oral antibiotics an corticosteroids may be sometimes necessary.

A 53-year-old woman is presented showing a rare association with Darier disease, TIA and anxious-depressive syndrome.

KEY WORDS: Malattia di Darier - Discheratosi follicolare - Genodermatosi - TIA - Sindrome ansioso-depressiva.
Darier disease - Dyskeratosis follicularis - Genodermatosis - TIA - Anxious-depressive syndrome.

Introduzione

La malattia di Darier (OMIM 124200 NCBI), o discheratosi follicolare di Lutz-Darier-White, è una rara

genodermatosi a trasmissione autosomica dominante che colpisce la cute, le unghie e le mucose.

Studi di biologia molecolare hanno permesso di individuare esattamente il gene coinvolto che è localizzato sul cromosoma 12 (12q23-24.1). Tale gene, ATP2A2, codifica per una proteina con funzione di ATP-asi Ca^{2+} dipendente del reticolo sarco-endoplasmatico. La sua mutazione sembra essere alla base dei processi di acantolisi e discheratosi che caratterizzano la malattia di Darier (1-3).

Tale patologia non mostra differenze di distribuzione tra le razze, mentre sembra essere leggermente

Università "Sapienza" di Roma
Policlinico Umberto I
Dipartimento di Malattie Cutanee e Veneree
e Chirurgia Plastica e Ricostruttiva

Il lavoro è stato supportato in parte dall'ARRD
(Associazione Romana Ricerca Dermatologica)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

più frequente nei maschi. Gli studi di prevalenza indicano un rapporto che oscilla tra 1:50000 e 1:100000 (4, 5).

Clinicamente la malattia di Darier è caratterizzata dalla presenza di papule ipercheratosiche, di piccole dimensioni, di colorito variabile dal rosa al grigio-bruno che tendono a confluire, formando delle placche a superficie secca e rugosa e conferiscono alla cute un tipico aspetto "sporco". Le regioni maggiormente colpite sono le interscapolari, le presternali, le laterali del collo e le grandi pieghe. Caratteristica l'onicodistrofia ungueale e la presenza, in sede palmare e plantare, di piccole depressioni puntiformi note come "pits".

La diagnosi viene stabilita sulla base di un approfondito esame clinico, confermato da un prelievo biotipico della lesione. La severità è imprevedibile e fluttuante; l'andamento è cronico-recidivante con esacerbazione e peggioramento nella stagione estiva.

La terapia è aspecifica, nei casi meno gravi sono sufficienti terapie topiche emollienti. Alcuni pazienti rispondono a dosi elevate di derivati di vitamina A per via orale, retinoidi per os (che costituiscono il trattamento di scelta) o retinoidi per via topica. La terapia antibiotica locale e generale è indicata soprattutto nelle forme intertriginose. Blande terapie steroidee locali possono indurre remissioni.

Presentiamo il caso di una paziente con una rara associazione tra malattia di Darier, TIA e sindrome ansioso depressiva.

Case Report

C. D., una donna di 53 anni affetta da Malattia di Darier, giunge alla nostra osservazione presso l'ambulatorio di Malattie Neurocutanee del Policlinico Umberto I di Roma, nel marzo del 2009. In sede presterale, cervicale e a livello delle grandi pieghe, presentava lesioni papulose di colorito grigiastro a tipo "cute sporca"; erano evidenti, inoltre, a livello della superficie interna ed esterna degli arti numerose lesioni da trattamento (Fig. 1).

La paziente riferiva familiarità paterna per Darier facendo risalire l'esordio dell'attuale quadro clinico all'età di 9 anni, con un progressivo peggioramento fino alle condizioni attuali.

La prima diagnosi di Malattia di Darier effettuata nel 1988 veniva confermata da biopsia escissionale ed esame istologico.

Dal 2001 la paziente era in trattamento con ACE-inibitori per ipertensione arteriosa e nel 2008 riferiva peggioramento TIA e numerosi episodi di gastralgia per gastrite. La paziente, inoltre, era affetta da una sindrome ansioso-depressiva di grave entità.

Nel giugno 2009, per il riacutizzarsi della patologia, eseguiva una biopsia cutanea di una lesione piana e discromica con caratteristiche di atrofia ed ulcerazione, in regione mammaria il cui esame istologico descriveva nel derma superficiale la presenza di un infiltrato infiammatorio di tipo linfoistiocitario e granulocitario neu-



Fig. 1 - Tipiche lesioni papulose a tipo "cute sporca" in sede cervicale, presterale ed ascellare.

trofilo, prevalentemente a disposizione perivascolare; su ulteriori sezioni eseguite si osservavano, oltre all'ulcerazione superficiale, quadri di discheratosi acantolitica con formazione di lacune soprabasali e corpi rotondi negli strati superiori dell'epitelio malpighiano. Inoltre, si osservavano vescicole intraepidermiche contenenti cellule acantolitiche con parziale cheratinizzazione: quadri tipici della Sindrome di Darier.

Nel settembre 2009 all'esame obiettivo si evidenziava un peggioramento del quadro clinico cutaneo con lesioni eritemato-crostose e elementi vescicolari sierogementi a livello delle pieghe ascellari. Si rilevava inoltre, onicodistrofia con le caratteristiche lesioni lineari longitudinali (Fig. 2).

La paziente è in trattamento con vitamina E 400 mg per os, vitamina A 400 mg per os, applicazione topica di fitostimoline e crema emolliente con scarsi risultati.

Discussione

La malattia di Darier è una rara patologia a trasmissione autosomica dominante che presenta un'incidenza di quattro nuovi casi per milione per dieci anni (6).

Il quadro cutaneo si manifesta generalmente tra i 6 ed i 12 anni, con un picco d'incidenza in età puberale (7). L'esposizione ai raggi UV, cambiamenti nella sudorazione e nell'escrezione di sebo o della flora batterica possono svolgere un ruolo importante per le esa-

cerbazioni durante la pubertà (8). Nel nostro caso la paziente riferisce l'esordio della sintomatologia all'età di 9 anni in seguito ad un'esposizione al sole.

Clinicamente la lesione caratteristica è una papula ipercheratosica di aspetto seborroico di colorito rosa-brunastro. Spesso le papule tendono a confluire formando larghe placche, che a livello delle grandi pieghe possono divenire vegetanti e maleodoranti. Inizialmente si localizzano a livello del tronco (regione presternale e supraclavicolare), al volto (fronte e solchi nasolabiali), al collo, per estendersi progressivamente in tutte le aree definite seborroiche. In sede palmare e plantare si repertano due tipi di lesioni: la prima aspecifica, descritta come *cheratosi puntata*; la seconda, caratteristica della malattia di Darier, costituita da piccole depressioni puntiformi definite "pits". Tali lesioni sono importanti per la diagnosi nelle forme dubbie o paucisintomatiche.

L'onicopatia è caratteristica della patologia ed è fra le manifestazioni più precoci, in alcuni pazienti può essere l'unica evidenza della patologia. Nello studio di Burge e Wilkinson (7) l'interessamento ungueale è presente nel 90% dei pazienti. Le lesioni ungueali sono rappresentate da strie lineari longitudinali di colorito biancastro, alternate a bande rossastre con caratteristica disposizione a "V"; il letto ungueale, può essere francamente ispessito e/o fissurato, spesso si evidenzia fragilità della lamina ungueale. Anche nel nostro caso l'interessamento ungueale è abbastanza caratteristico.

Molto comune è il prurito, spesso intrattabile, che



Fig. 2 - Tipica onicodistrofia della malattia di Darier con le caratteristiche lesioni lineari longitudinali.

interessa circa l'80% dei pazienti. Nel nostro caso era possibile osservare lesioni da grattamento a livello della superficie interna ed esterna degli arti, inoltre, la paziente riferiva un peggioramento della sintomatologia pruriginosa nella stagione estiva durante l'esposizione al sole ed al contatto con indumenti sintetici.

Il quadro istologico, caratteristico, evidenzia la presenza di lacune intraepidermiche soprabasali, una particolare forma di discheratosi che porta alla formazione di creste aggettanti nelle lacune stesse ed alla formazione di anomalie nei cheratinociti soprabasali definite come "corps ronds" (cellule con nucleo basofilo circondate da un alone più chiaro che mostrano un grado parziale di cheratinizzazione e discheratosi) e "grains" (cellule più piccole, scure, con citoplasma coartato con nucleo picnotico, di solito visibili nello strato corneo). Sono inoltre presenti gradi variabili di ipercheratosi, paracheratosi e acantosi.

La malattia di Darier è una genodermatosi determinata da un gene autosomico dominante, tuttavia sono state riportate forme sporadiche derivate da nuove mutazioni. La penetranza di tale patologia è completa mentre la sua espressività è variabile con un'elevata eterogeneità fenotipica interfamiliare. Nello studio di Burge e Wilkinson (7) il 29% dei pazienti non riferisce familiarità per Darier così come in quello di Tavadia et al. (9) dove sono riportate forme sporadiche solo nel 29% dei casi. Il nostro caso è familiare, infatti l'anamnesi è positiva per il nonno paterno e per il padre della paziente.

Il gene responsabile della sindrome di Darier è localizzato a livello del cromosoma 12q23-24.1 (ATP2A2) e codifica per una Ca^{2+} ATPasi (SERCA2) del reticolo sarco-endoplasmatico. L'associazione tra la mutazione di questo gene e la malattia di Darier (10, 11) suggerisce che SERCA2 abbia un importante ruolo nell'adesione e differenziazione delle cellule epiteliali (3, 11). Infatti SERCA2 è fondamentale nel mantenere l'omeostasi del calcio intracellulare e studi in vitro hanno mostrato che i livelli del calcio all'interno dei cheratinociti sono fondamentali per i processi di differenziazione (12) e sviluppo delle giunzioni intercellulari (13), ma il meccanismo con cui la mutazione di ATP2A causa la malattia di Darier resta sconosciuto. ATP2A2 può alternativamente essere trascritto in due forme, mediante un processo di splicing: SERCA2a, presente nel muscolo cardiaco ed in minor quantità in quello scheletrico (14) e SERCA2b (15), presente in molti tessuti ma soprattutto a livello dei cheratinociti (15). La diffusa espressione di SERCA2 potrebbe suggerire che la mutazione di ATP2A2 può causare un danno multisistemico. Una bassa percentuale di pazienti con malattia di Darier presenta disturbi neuropsichiatrici, mentre non ci sono significative evidenze di manifestazioni extracutanee. Tuttavia, SERCA è un enzima importante per la funzione di numerosi apparati e ciò suggerisce la possibi-

lità di manifestazioni sistemiche nell'ambito della malattia di Darier.

Nel nostro caso, rilevante è l'associazione della malattia di Darier con due patologie:

- sindrome ansioso-depressiva;
- TIA.

Sin dal XIX secolo, è stata osservata in corso di malattia di Darier, la concomitanza di disturbi neuropsichiatrici quali sindrome depressiva, ritardo mentale, psicosi, epilessia. Sono riportati in letteratura precedenti casi di depressione e comportamento suicidario in pazienti con malattia di Darier.

Possibili spiegazioni alla coesistenza di depressione e malattia di Darier secondo Craddock et al. (16) possono essere:

- la malattia di Darier è un disordine dermatologico cronico e potrebbe agire da stress psicologico nell'induzione della depressione;

- il gene responsabile della malattia di Darier predispone anche alla depressione (*effetto pleiotropico*). È perciò postulabile che un deficit dello stesso gene determini un deficit di adesione cellulare sia nel cervello che nella cute;

- il gene responsabile della malattia di Darier è localizzato nella stessa regione cromosomica del gene per la depressione. Quindi nel caso in cui entrambi i geni siano mutati, essi possono essere entrambi trasmessi alla nuova generazione (*linkage phenomenon*). Quindi l'associazione tra malattia di Darier e depressione, potrebbe essere frutto della mutazione di un gene coinvolto nella comparsa di disturbi dell'umore, localizzato in prossimità del locus della malattia di Darier sul cromosoma 12 o, alternativamente, che la mutazione del gene della sindrome di Darier determini un effetto diretto a livello cerebrale.

In letteratura, alcuni studi (12, 13, 17) ipotizzano un possibile legame tra alterazioni della funzionalità piastrinica e malattia di Darier: ciò potrebbe giustificare l'associazione tra TIA e malattia di Darier riscontrata nella nostra paziente. Il calcio intracellulare è infatti fondamentale per l'attivazione piastrinica.

L'importanza di SERCA nella funzione piastrinica è stata dimostrata in vitro usando inibitori di SERCA come la thapsigargina da sola o in associazione ad agonisti piastrinici causando un incremento del calcio intracellulare e uno stimolo all'aggregazione piastrinica (1).

La mutazione di ATP2A2 potrebbe perciò, in maniera simile, aumentare l'aggregazione piastrinica, determinando quindi uno stato d'ipercoagulabilità che potrebbe spiegare la comparsa di un evento ischemico.

In conclusione, la mutazione del gene responsabile della malattia di Darier oltre a determinare un caratteristico interessamento della cute potrebbe portare a danni a livello sistemico come conseguenza dell'alterazione dell'omeostasi del calcio intracellulare in altri tessuti quali cervello e piastrine, come nel caso della nostra paziente.

Bibliografia

1. Munro Cs. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992; 127: 126-30.
2. Parfitt E, Burge S, Craddock N et al. The gene for Darier's disease maps between . D12S78 and D12S79. *Hum Molec Genet* 1994; 3: 35-8.
3. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier's disease. *Nature Genet* 1999; 21: 271-277.
4. Darier J. Porosperme folliculaire vegetante. *Ann Dermatol Syphilirg* 10: 597, 1889.
5. Svendsen JB, Albrechtsen B. The prevalence of dyskeratosis follicularis (Darier disease) in Denmark: an investigation of the heredity in 22 families. *Acta derm Venereol (Stockh)* 1959; 39: 256.
6. Wilkinson JD, Marsden RA, Dawber RPR. Review of Darier's disease in the Oxford region. *Br J Dermatol Suppl* 1977; 15: 16-16.
7. Burge SM, Wilkinson JD. Darier White Disease: a review of the clinical feature in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 40-50.
8. F Zeglaoui, L Zaraa, B Fazaa, S Houimli, N El Felkih, N Ez-zine, MR Kamoun. Dyskeratosis follicular disease: case reports and review of the literature. *European Academy of Dermatology and Venereology JEAD* (2005) 19, 114-117.
9. Tavadia S, Mortimer E, Munro CS. Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in west of Scotland. *Br J Dermatol* 2002; 146: 107-109.
10. Dhitavat J, Dode L, Leslie N et al. Mutations in the sarcoplasmic/ endoplasmic Ca²⁺ATPase isoform cause Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 486-489.
11. Sheridan AT, Hollowood K, Sakuntabhai A et al . Expression of sarco/endo-plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase type 2 isoforms (SERCA2) in normal human skin and mucosa, and Darier's disease skin. *Br J Dermatol* 2002; 147: 670-674.
12. Hennings H, Michael D, Cheng C et al. Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture. *Cell* 1980; 19: 245-54.
13. Stuart RO, Sun A, Bush KT et al. Dependence o epithelial intercellular junction biogenesis on thapsigargin-sensitive intracellular calcium stores. *J Biol Chem* 1988; 263: 15024-31.
14. Missiaen L, Wuytach F, Raeymaekers L et al. Calcium extrusion across plasma membrane and calcium uptake by intracellular stores. *Pharmacol Therapeutics* 1991; 50: 191-232.
15. Missiaen L, Robberecht W, Bosch LV et al. Abnormal intracellular Ca²⁺ homeostasis and disease. *Cell Calcium* 2000; 28: 1-21.
16. Craddock N, Owen M, Burgan S, Kuriam B, Thomas P, McGuffin P. Familial Cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis). *Br J Psychiatry* 1994; 164: 355-8.
17. Tavadia S., Tait R.C., McDonaght T.A., Munro C.S. Platelet and cardiac function in Darier's disease. 2001 *Clinical and Experimental Dermatology*, 26: 696-699.

Per richiesta estratti:

M. Maruccia
Via Mongiana 28 - 00126 Roma
E-mail: marucciam@gmail.com