

REPETITÓRIUM

Darierova choroba

Adamicová, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Definícia

Autozomálne dominantná genodermatóza s mutáciou v géne ATP2A2.

Synonymá

Morbus Darier (MD), Choroba Darier-White, keratosis follicularis alebo dyskeratosis follicularis.

Základný klinický obraz

Mastné keratotické papuly v seboroickej distribúcii, zmeny nechtov a slizničné nálezy.

Typický histologický prejav

Akantolytická dyskeratóza s tvorbou teliesok (corp rond) a zŕn (grain).

Klinické znaky

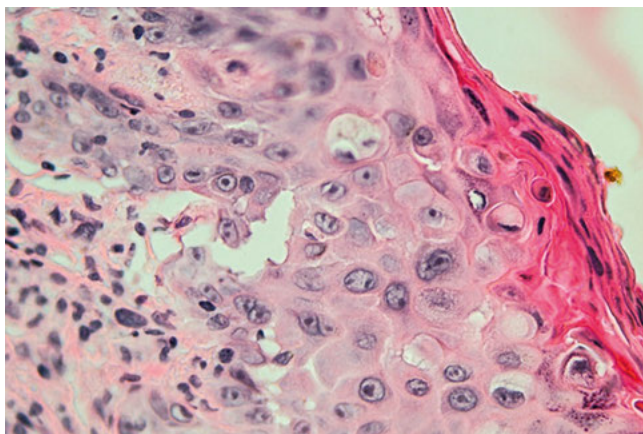
Rodinná anamnéza, mastné hyperkeratotické papuly v seboroickej / flexurálnej / akrálnej distribúcii, slizničné lézie a zmeny nechtov. Klinická korelácia je rozhodujúca pre diferenciálnu diagnostiku podobných histopatologických zmien kože.

Epidemiológia

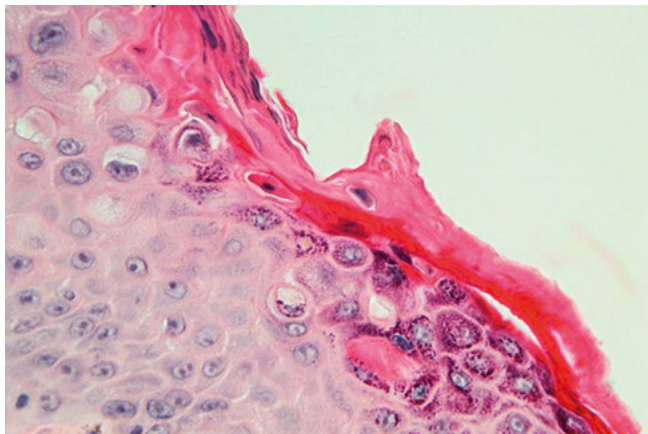
MD je rozšírená po celom svete, výskyt u mužov a žien je približne rovnaký, prevalencia sa líši v závislosti od regiónov medzi 1:30 až 1:100 na tisíc obyvateľov.



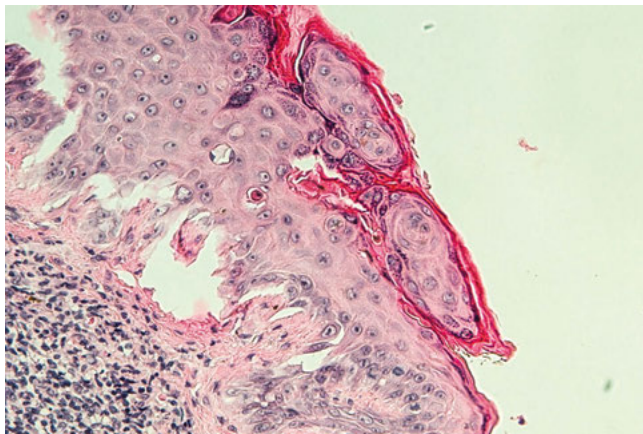
Obr. 1 • Darierova choroba - makroskopický vzhľad lézií



Obr. 2 • Akantolýza s formáciou suprabazálnych štrbín. Tvorba „corp rond“, na povrchu parakeratóza (HE, obj. 20x)



Obr. 3 • „Corp rond“ v obraze Darierovej choroby (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Darierova choroba. Suprabazálna akantolytická štrbina, „corp rond“, nešpecifický zápal hornej dermy (HE, obj. 10x)

Najčastejšie lokalizácia výskytu MD

Seboroické lokality - centrum hrudníka, chrbát, okraj kapilícia, tvárová oblasť, ďalej dorzálna časť rúk, dlane a stupaje, dutina ústna, nechty, intertriginózne miesta.

Patofyziologické aspekty choroby

Autozomálne-dominantná mutácia v géne ATP2A2 kóduje izoformu 2 ATPázy Ca²⁺ ATPázy sarko/endoplazmatického retikula (SERCA2). Abnormálna a redukovaná tvorba endoplazmatickej SERCA2 negatívne ovplyvňuje keratinocytové adhézne proteíny. Výsledný stav prechádza do obrazu zníženej epidermálnej integrity, teda prejavuje sa akantolýzou a zhoršenou keratinizáciou.

Klinické chorobné prejavy

Nástup choroby najčastejšie medzi 6 - 20 rokmi. Keratotické, červenohnedé papuly na vyššie uvedených lokalitách, často zapáchajúce. U tmavších typov pleti môžu prevládať hypopigmentované makuly. Bežné sú ploché akralne papuly a palmoplantárne jamky. Zmeny na nechtoch sa prejavujú pozdĺžnymi erytro/leukonychiám, subungválnou hyperkeratózou a ryhovaním v tvare V na voľnom okraji nechtu. V ústnej dutine sa vyskytujú biele papuly, najčastejšie na tvrdom podnebí, bukálnej sliznici a/alebo na jazyku. Ochorenie slizníc môže byť spojené s opuchom slinných žliaz. Menej časté prejavy zahŕňajú akralne hemoragické lézie, segmentálne lézie a komedónové prejavy. Môžu súvisieť s neuropsychickými stavmi, najmä depresívnymi poruchami.

Histopatologické charakteristiky MD

Parakeratóza, variabilná hrúbka epidermy, akantolýza s charakteristickou dyskeratózou tvoriacou telieska „corp rond“ a zrná: sú zaoblené keratinocyty v povrchovej spinóznej a granulárnej vrstve s bazofilnými/pyknotickými jadrami, s perinukleárnym „halo“ a často okrajom eozinofilnej cytoplazmy. Taktiež možno pozorovať vretenovité keratinocyty v stratum corneum s malými bazofilnými jadrami a intenzívne ružovou cytoplazmou; javí sa ako „baculatá“ parakeratóza. „Corp rond“ a dyskeratóza typu je klasická, ale nie špecifická pre MD (pozri Tabuľka 1). Suprabazálna akantolýza a rásťštep so zachránou jednou vrstvou bazálnych keratinocytov prekrývajúcou dermálne papily, ktoré akoby vyčnievali do akantolytickej štrbiny. V prípadoch s rozsiahlou akantolýzou a veľkými štrbinami až dutinami sa môžu vyskytnúť bulózne prejavy. Niekedy sa tieto lokality infikujú plesňovými, bakteriálnymi a/alebo herpetickými infekčnými mikroorganizmami. Prítomný je reaktívny zápal v rôznom množstve. V okolí sa vyskytuje rozsiahla pseudoepiteliomatózna hyperplázia, niekedy komedónové lézie a hemoragické bulózne lézie. Keratóza môže mať fenotyp „church spire“ o hypergranulózu a papilomatóznou epidermálnu hyperpláziu. Akantolytická dyskeratóza môže byť nenápadná, alebo celkom chýba.

Záver

Diagnóza MD sa stanovuje na základe rodinnej anamnézy, mukokutánných nálezov, kožnej biopsie a PCR DNA amplifikácie na detekciu mutácií ATP2A2.

Tabuľka 1 • Diferenciálna diagnostika

OCHORENIE	HISTOPATOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA
Hailey-Hailey disease	Intraspinozne rozvolnenie až akantolýza v plnej hrúbke epidermy, menej výrazná dyskeratóza, rozpadnutý vzhľad „tehlovej steny“ epidermy.
Acrokeratosis verruciformis (Hopf)	Hyperkeratóza typu kostolnej veže (church spire), hypergranulóza, papilomatózna epidermálna hyperplázia. Nebola zaznamenaná žiadna akantolytická dyskeratóza.
Pemfigus vulgaris	Suprabazálna a intraspinozna akantolýza bez tvorby „corp grain“ Intraepidermálna, medzibunková depozícia IgG/C3.
Transient acantholytic dermatosis (morbus Grover)	Môže mať identické histopatologické znaky ako MD. Rozlíšenie je jednoduché na základe klinických znakov (recidivujúce a remitujúce svrbivé papulózne erupcie prevažne u mužov stredného až staršieho veku).
Verukózný (warty) dyskeratom	Akantolytická dyskeratóza identického typu ako MD, ale ide o solitárnu léziu. Má tendenciu vytvárať zreteľný miskovitý tvar epidermálnej invaginácie a veľmi nápadnú tvorbu papilárnych klkov.
Acantholytic dyskeratotic acanthoma	Akantolytická dyskeratóza typu MD alebo pemfigus, ale ide o solitárnu papulu alebo nodule; zriedkavo erytronýchia.
Acantholytic dermatosis (genitocrural area)	Histopatologický vzhľad typu MD alebo Hailey-Hailey. Lokalizácia obmedzená na genitokrurálnu oblasť. Žiadne iné klinické príznaky dedičnej akantolytickej choroby.
Focal acantholytic dyskeratosis	Náhodná akantolytická dyskeratóza bez klinického korelátu akantolytického stavu. Môže byť pozorovaná na normálnej koži alebo v blízkosti rôznych benígnych alebo malígnych nádorov.

Literatúra

1. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee´s pathology of the skin. Vol. I. Elsevier Saunders 2012; 895.
2. McNish A, Fitz-Henley M, Ho JD. Darier disease; 2022. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumordariersdisease.html>
3. Tallon B. Darier disease pathology, <https://dermnetnz.org/topics/darier-disease-pathology>