



Фолликулярный дискератоз Дарье

В.П. Адаскевич✉

УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация

Фолликулярный дискератоз Дарье (синонимы – болезнь Дарье, болезнь Дарье–Уайта) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое относится к группе акантолитических дерматозов и характеризуется нарушением процессов ороговения с поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек полости рта и гениталий. Болезнь Дарье вызывается мутацией в гене *ATP2A2*. Эта мутация изменяет работу насоса SERCA2 и приводит к нарушению гомеостаза кальция в кератиноцитах и снижению межклеточной адгезии. Заболевание проявляется в себорейных и интертригинозных областях коричневыми папулами с кератотической поверхностью, которые иногда сливаются в мацерированные бляшки. Типичные изменения ногтей включают красные и белые продольные полосы, заканчивающиеся V-образными выемками на свободном крае ногтевых пластин. Клиническими вариантами болезни Дарье являются буллезный, геморрагический, комедоновый и линейно-сегментарный типы, а также бородавчатый акрокератоз. Болезнь Дарье часто связана с нервно-психическими расстройствами. Обострение может вызываться суперинфекцией золотистого стафилококка или вирусом простого герпеса. Гистология при болезни Дарье характеризуется выраженным дискератозом. Для местной терапии применяются кератолитические средства, антисептическая обработка, местные кортикостероиды. Среди других методов лечения наиболее эффективны системные ретиноиды. Абляционные методы (дермабразия, CO₂-лазер, Er:YAG-лазер) эффективны на ограниченных участках.

Ключевые слова: фолликулярный дискератоз, болезнь Дарье, патогенез, клиника, диагностика, терапия

Для цитирования: Адаскевич В.П. Фолликулярный дискератоз Дарье. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):497–503. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201830

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Darier's follicular dyskeratosis

Uladzimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic Belarus

Abstract

Darier's follicular dyskeratosis (synonym: Darier's disease, Darier–White's disease) is a rare genetic disease with an autosomal dominant type of inheritance, which belongs to the group of acantholytic dermatoses and is characterized by a violation of keratinization processes with lesions of the skin, nails, mucous membranes of the oral cavity and genitals. Darier's disease is caused by a mutation in the *ATP2A2* gene. This disrupts the operation of the SERCA2 pump and leads to a violation of calcium homeostasis in keratinocytes and a decrease in intercellular adhesion. Darier's disease is manifested by brownish papules in seborrheic and intertriginous areas with a keratotic surface, which can merge into macerated plaques. Typical nail changes in Darier's disease include red and white longitudinal stripes ending in V-shaped notches on the free edge of the nail plates. Warty acrokeratosis, as well as bullous, hemorrhagic, comedonic and linear-segmental types are clinical variants of Darier's disease. Darier's disease is often associated with neuropsychiatric disorders. Exacerbation may be caused by superinfection with *Staphylococcus aureus* or by herpes simplex virus. Histology in Darier's disease is characterized by pronounced dyskeratosis. For local therapy, keratolytic agents are important, as well as antiseptic treatment to avoid superinfection. In addition, local corticosteroids are used. Among the systemic methods of treatment, the systemic retinoids are the most effective. Ablative methods of treatment (dermabrasion, CO₂ laser, Er:YAG laser) are effective in limited areas.

Keywords: follicular dyskeratosis, Darier's disease, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy

For citation: Adaskevich UP. Darier's follicular dyskeratosis. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):497–503. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201830

Фолликулярный дискератоз Дарье – ФДД (синонимы – болезнь Дарье, фолликулярный вегетирующий дискератоз, болезнь Дарье–Уайта) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, относящееся к группе акантолитических дерматозов, которое характеризуется нарушением процессов ороговения и протекает с поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек полости рта и гениталий [1].

Первые литературные упоминания о данном заболевании датируются 1889 г. и принадлежат французскому дерматологу Ferdinand-Jean Darier и профессору кафедры дерматологии Гарвардского университета James C. White, которые независимо друг от друга описали свои наблюдения случаев фолликулярного дискератоза [1, 2].

Эпидемиология

Частота встречаемости ФДД составляет от 1:100 тыс. (Дания) до 1:30 тыс. (Шотландия), расовых и гендерных различий не наблюдается. Начало заболевания в большин-

стве случаев (70%) приходится на возраст 6–20 лет с пиком в период полового созревания (11–15 лет), однако пациенты наблюдались уже в возрасте 4 и даже в 70 лет [2].

Патогенез

ФДД наследуется по аутосомно-доминантному типу с полным проникновением и вариабельной экспрессией. Спонтанные мутации зарегистрированы у 68% обследованных пациентов [3]. Заболевание вызывается патогенными мутациями в гене *ATP2A2*, на сегодняшний день зарегистрировано более 350 различных мутаций [4, 5]. Ген кодирует изоформу 2 кальциевой АТФазы саркоплазматического и эндоплазматического ретикулума (SERCA2). Фермент транспортирует кальций через мембрану этих структур в просвет эндоплазматического ретикулума, тем самым поддерживая низкие уровни цитозольного кальция [6]. Экспериментальные исследования показали, что блокирование насосов SERCA с помощью тапсигаргина нарушает развитие и функцию десмосом и плотных контактов [7]. При этом

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Адаскевич Владимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ.
E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

✉ **Uladzimir P. Adaskevich** – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-2680-8599

Рис. 1. Классическая форма болезни Дарье.**Рис. 2. Веррукозные высыпания в межъягодичной области.****Рис. 3. Множественные папулы в области подошвы.****Рис. 4. Сливные папулы в паховой области у пациента с болезнью Дарье.**

нарушается адгезия соседних супрабазальных кератиноцитов, гистологически характеризуемая как акантолиз, что приводит к аноикису (запрограммированная гибель клеток, подтип апоптоза), который вызывает дискератозы [6].

Характер поражения и клинические проявления болезни у разных людей сильно отличаются. За исключением ассоциированных нейропсихиатрических расстройств [8], по-видимому, отсутствует корреляция между генотипом и фенотипом, тем более что клиническая тяжесть может сильно варьировать даже в пределах семьи, имеющей одну и ту же мутацию [5].

Клиника

Типичными областями поражения кожи при классической форме ФДД являются «себорейные зоны»: лицо (лоб, носогубные складки), волосистая часть головы, ушные раковины и околоушные области, шея, грудь, спина (рис. 1). Также нередко наблюдаются высыпания в крупных складках (подмышечные области, паховые складки, области под молочными железами у женщин). Высыпания представляют собой множественные плотные гиперкератотические папулы бледно-розового, бежевого или желтовато-коричневого цвета с «сальным» блеском, 2–4 мм в диаметре, имеющие тенденцию к дальнейшему слиянию в бляшки, гипертрофии (папилломатозу). Хотя это заболевание называют фолликулярным дискератозом, на самом деле поражается и межфолликулярная кожа. На туловище папулы могут сливаться в большие очаги, а в интертригинозных областях – в мацерированные гипертрофические вегетации (рис. 2). Пациенты страдают от зуда, жжения и боли. При поражении интертригинозных участков от тела часто исходит неприятный, затхлый запах, который может привести к социальной изоляции.

При вовлечении в процесс ладоней и подошв могут наблюдаться множественные уплощенные папулы или точечные вдавления (рис. 3).

Поражение ногтей может характеризоваться гипотрофией (повышенной хрупкостью), образованием белых и розовых продольных полос, продольных трещин с V-образным дефектом свободного края ногтя. Чередование красных и белых продольных полос, часто с V-образной выемкой на свободном крае ногтя, является наиболее патогномичным признаком поражения ногтей при ФДД. Аналогичные изменения на руках могут встречаться и на ногах, хотя и реже.

Вовлечение слизистых оболочек полости рта и гениталий наблюдается у 20–40% пациентов с ФДД, оно представляет собой розовые, реже коричневатые твердые папулы с белесоватым налетом и вдавлением в центре, 1–2 мм в диаметре, которые могут располагаться по типу булыжной мостовой или в форме сетки, а также сливаться в бляшки

(рис. 4). На языке возможна неравномерная гиперплазия сосочков.

Различают классическую (с поражением типичных областей или генерализованную), линейную (сегментарную) и локализованную формы заболевания (рис. 5). В зависимости от характера высыпаний выделяют типичную (в виде папул), бородавчатую, везикуло-буллезную, комедоновую и другие (более редкие) формы ФДД. Линейная/сегментарная болезнь Дарье следует по линиям Блашко (рис. 6) и представляет собой генетический мозаицизм. Обычно это сегментарный мозаицизм 1-го типа (гетерозиготность для постзиготической мутации *de novo*), но также сообщалось о случаях сегментарного мозаицизма 2-го типа (гомозиготность или гемизиготность внутри сегмента с гетерозиготностью в остальной части тела) [9–13]. Послед-

Рис. 5. Генерализованная форма фолликулярного дискератоза.



Рис. 6. Сегментарный вариант болезни Дарье по линиям Блашко.



ний характеризуется необычно тяжелыми проявлениями в пораженном сегменте, которые накладываются на общий диффузный фенотип. Молекулярно-генетические доказательства представлены для обоих вариантов мозаицизма [11, 12]. При буллезной форме заболевания везикулы и волдыри часто возникают из-за потоотделения и лихорадки, при гистологическом исследовании обнаруживаются внутриэпидермальные трещины [14]. Геморрагическая форма отличается поверхностными кровоизлияниями в акральных областях, вызванными механическим воздействием [15]. Очень редко возникает вариант болезни Дарье с выступающими комедонами, всегда поражающими лицо, но иногда и другие области. Типичные кератотические папулы и другие клинические признаки генодерматоза в этих случаях не всегда присутствуют [16].

Таблица 1. Клиническая картина болезни Дарье	
Клинические признаки	Проявления
Кожа и слизистые оболочки	Жирные, гиперкератотические коричнево-желтые папулы
	Вдавления на ладонях, подошвах
	Геморрагические пятна
	Кератоз акральных областей
	Хрупкость ногтей
	V-образный дефект на свободном крае ногтя
	Восприимчивость к простому герпесу, гнойным (золотистый стафилококк) и дерматофитным инфекциям
	Хрупкость кожи с болезненными эрозиями
	Белые папулы в пищеводе, вульве и прямой кишке
Проявления на слизистой полости рта	Лейкодермические пятна
	Булыжный вид слизистой оболочки
	Белые папулы с центральным вдавлением на твердом небе
	Крупные узловые и бородавчатые бляшки на десне, слизистой оболочке полости рта и языке
	Камни в слюнных протоках
	Перидуктальный фиброз
	Сиалденит
	Неприятный запах
	Ощущение жжения
Офтальмологические проявления	Папиллярная небная гиперплазия
	Периферические помутнения роговицы
	Точечный дефект эпителия роговицы
	Субэпителиальная инфильтрация роговицы
	Изъязвления роговицы
	Светобоязнь
	Формирование паннуса
	Кератоз конъюнктивы
	Кровоподтеки и субконъюнктивальные кровоизлияния
	Отслойка сетчатки
	Пигментный ретинит
	Базально-клеточная карцинома
	Катаракта
Эписклерит	
Другие поражения	Психоневрологические расстройства (эпилепсия и аффективные расстройства)
	Нарушения мочеполовой системы (поликистоз почек, гипоплазия гонад, агенез почек и яичек)
	Гинекомастия
	Анемия Фанкони
	Злокачественное новообразование внутренних органов

Особой формой заболевания считается бородавчатый акрокератоз (болезнь Хопфа). В этом случае с грудного возраста в области тыльных поверхностей кистей и стоп, локтей, коленей и предплечий появляются бородавчатые гиперкератотические папулы телесного цвета. Нередко наблюдаются изменения ногтей, такие же, как при болезни Дарье. Акантолитический гиперкератоз в гистологической картине и частая ассоциация с болезнью Дарье указывают на то, что речь идет о ранней форме проявления одного и того же заболевания.

Сообщалось о случаях ассоциации болезни Дарье с психоневрологическими нарушениями (эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство) [17], поражением глаз (изменения роговицы) [18] и слюнных желез (обструкция протоков) [19].

Психоневрологические заболевания чаще встречаются у пациентов с ФДД, чем в общей популяции [20, 21]; очевидно,

Рис. 7. Фолликулярный дискератоз, осложненный герпетической экземой Капоши.



Рис. 8. Крустовая чесотка у пациентки с болезнью Дарье.



существует связь с мутациями «потери функции» [22]. Данные шведского национального реестра показали, что риск умственной отсталости увеличивается в 6 раз, риск биполярного расстройства – в 4,3 раза, а риск шизофрении – в 2,3 раза у пациентов с болезнью Дарье [23, 24]. Из 100 пострадавших в Великобритании у 50% развилось психическое расстройство в течение жизни, у 30% развилась тяжелая депрессия, 31% сообщили о суицидальных мыслях, у 4% было биполярное расстройство и у 3% – эпилепсия [8, 20, 25–29].

Течение болезни в большинстве случаев носит непрерывный прогрессирующий характер с периодами обострения и неполной ремиссии. Жаркий и влажный климат, повышенное потоотделение, воздействие прямых солнечных лучей, механическая травма кожных покровов, прием препаратов лития могут приводить к обострению заболевания. В некоторых случаях обострение симптомов наблюдается в предменструальный период. Описано обострение болезни Дарье после вакцинации от COVID-19 [30]. Главным возможным осложнением болезни Дарье является присоединение вторичной бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, возникающее как следствие нарушения естественного барьера кожных покровов. Одно из серьезных осложнений – суперинфекция вирусом простого герпеса, которая может стать опасной для жизни и проявляться по типу герпетической экземы Капоши (рис. 7). В нашей практике у одной пациентки с фолликулярным дискератозом наблюдалась крустовая чесотка (рис. 8). Суперинфекции могут привести к резкому ухудшению клинического статуса; их необходимо выявлять на ранней стадии и лечить системными препаратами. Клинические манифестации фолликулярного дискератоза представлены в табл. 1.

Хотя сообщалось о других осложнениях, связанных с опухолевыми поражениями, такими как плоскоклеточная карцинома, злокачественные меланомы и эпидермоидные кисты, связь между онкогенезом и ФДД остается неясной.

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз ФДД устанавливается на основании жалоб пациента, семейного анамнеза, характерной клинической картины заболевания, данных гистологического исследования (биопсии кожи). Для патоморфологической картины ФДД характерно наличие изменений в шиповатом и зернистом слое эпидермиса: дискератоз («округлые тельца», «клетки-зерна»), акантолиз с образованием лакун, а также гиперкератоз, акантоз, папилломатоз. Если клинические и гистологические данные однозначны, молекулярно-генетическая диагностика не требуется.

Гистология. В биопсии кожи выявляется акантолитический дискератоз и «круглые тельца» (крупные кератиноциты с темным ядром, окруженным светлым ободком). Акантолиз (потеря эпидермальных спаек) и дискератоз (патологическое преждевременное ороговение) являются двумя основными признаками ФДД [2]. Акантолиз часто приводит к образованию характерных надбазальных щелей (лакун). Нижележащие дермальные сосочки, покрытые одним слоем эпителия (базальный слой), выступают в эти щели и образуют ворсинчатые структуры. Большая кератиновая пробка, часто с очаговым паракератозом, покрывает каждый очаг поражения. Также часто встречается гиперкератоз. Присутствуют два типа дискератотических клеток: корпусные и зернистые. Корпусные стержни располагаются преимущественно в шиповатом и зернистом слоях. Корпусные ронды характеризуются неправильным

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ФДД и болезни Хейли–Хейли (Гужеро–Хейли–Хейли)

Признаки	ФДД	Болезнь Хейли–Хейли
Генетические данные	Ген <i>ATP2A2</i> обнаружен на хромосоме 12q23–24	Ген <i>ATP2C1</i> расположен на хромосоме 3q21–24
Провоцирующие факторы	УФ-облучение, инфекции простого герпеса	Жара, потливость, УФ-излучение, вторичные инфекции
Начало	В основном в возрасте 10–20 лет	Подростковый возраст
Клинические особенности	Жирные гиперкератотические папулы и/или бородавчатые бляшки, ладонно-подошвенные в себорейных областях; ладонно-подошвенные вдавления и характерные аномалии ногтей	Группы мелких вялых везикул, сначала с прозрачным содержимым, мутнеющих на нормальной или эритематозной коже
Типичная локализация	Себорейные участки туловища, лица, ладонно-подошвенные вдавления и характерные аномалии ногтей	Шея, подмышечные впадины, паховая область, интертригинозные участки
Слизистые оболочки	Да	В ротовой полости нет
Ногти	Продольные выступы, красные и белые линии и V-образные выемки	Реже
Зуд	Может возникнуть	Реже
Гистопатология	Преобладает дискератоз	Доминирование акантолиза

эксцентричным, а иногда и пикнотическим ядром, четким перинуклеарным ореолом и яркой эозинофильной цитоплазмой. Зерна большей частью располагаются в роговом слое и состоят из овальных клеток с удлиненными сигаровидными ядрами и обильными кератогиалиновыми гранулами. Диагностические гистологические изменения часто носят очаговый характер, что требует тщательного поиска.

Дифференциальный диагноз ФДД включает себорейный дерматит, болезнь Гровера, доброкачественную семейную пузырчатку Гужеро–Хейли–Хейли, листовидную пузырчатку. Дифференциация болезни Хейли–Хейли от ФДД может быть клинически сложной задачей, поскольку последняя может проявлять аналогичные симптомы в интертригинозных областях (табл. 2).

Терапия

Лечение ФДД включает системную терапию с использованием ретиноидов (изотретиноин, ацитретин), местное лечение (топические кортикостероиды, ретиноиды, комбинированные кремы и мази, местные антисептики, эмоленды, солнцезащитные средства) и использование хирургических/косметологических методов (лазеротерапия, дермабразия) [2].

Фундаментальная проблема местного лечения заключается в том, что для получения устойчивых результатов потребуются длительное использование лекарственных средств, но в действительности их применение на большие участки поражения ограничено вследствие повышенной абсорбции, а некоторые местные препараты могут вызвать раздражение [2].

Лечение кератолитическими и антисептическими препаратами местного действия в сочетании с временным применением противовоспалительных веществ во многих случаях позволяет добиться относительно незаметных изменений на коже. Местные ретиноиды, такие как изотретиноин, также подходят в случаях локализованных поражений и легких симптомов, но могут вызвать раздражение. Местный изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) упоминается как средство для лечения болезни Дарье с различными эффектами у пациентов, начиная от отсутствия ответа до полной ремиссии пораженной кожи. Другие топические ретиноиды (адапален, тазаротен) вызывали значительное улучшение или клиническую ремиссию с отсутствием побочных эффектов и рецидивов в течение 24 мес, однако это были только единичные сообщения [31].

Рекомендуются местные кортикостероиды класса II–III, препараты класса IV также можно кратковременно применять. На чувствительные участки кожи (лицо, гениталии, подмышечные впадины) предпочтительны местные ингибиторы кальциневрина, такие как такролимус или пимекролимус. Ингибиторы кальциневрина связывают кальци-

неврин, уменьшают пролиферацию Т-клеток, тем самым ингибируя воспаление, связанное с симптомами фолликулярного дискератоза. Имеются также отдельные сообщения о местном применении следующих средств: аналоги витамина D₃ (кальцитриол и такальцитол); 5-Фторурацил, диклофенак гель 3%, фузидиновая кислота, гентамицин [2, 31]. Витамин D₃ способствует дифференцировке и ингибирует пролиферацию эпидермальных кератиноцитов, что делает его потенциальным терапевтическим средством при болезни Дарье. Механизм действия химиотерапевтического средства 5-Фторурацил заключается в ингибировании синтеза ДНК, что снижает гиперпролиферацию, наблюдаемую при фолликулярном дискератозе. Механизм применения геля диклофенака натрия для лечения ФДД заключается в ингибировании циклооксигеназы-2, что приводит к усилению продукции белка SERCA2.

Существует лишь очень ограниченное количество эффективных системных методов лечения. Наибольшее число доказательств доступно для системных ретиноидов, в частности ацитретина. Начальная рекомендуемая доза составляет 0,2–0,3 мг/кг массы тела; при необходимости ее можно постепенно увеличивать до тех пор, пока не будет достигнута индивидуально эффективная доза, которая может сильно варьировать. Низкие дозы 10–15 мг в день также считаются эффективными. Неконтролируемое испытание изотретиноина (первоначально 0,5 мг/кг массы тела в день, впоследствии доза корректировки в зависимости от эффективности и переносимости) у 104 пациентов показало улучшение кожных проявлений в 95% случаев [32]. К сожалению, прием ацитретина и изотретиноина часто прекращается, несмотря на хорошие результаты, из-за обязательного мониторинга лабораторных показателей и различных побочных эффектов. К ним всегда относятся обезвоживание кожи и слизистых оболочек, а также типичные побочные эффекты ретиноидов, такие как выпадение волос, головная боль, желудочно-кишечные заболевания, миалгия, паронихия, изменение ферментов печени и дислипидемия. В зависимости от суточной и совокупной дозировки рекомендуется рентгенологический мониторинг позвоночника и стоп [33]. Для пациенток репродуктивного возраста изотретиноин, а также алитретиноин [34] имеют преимущество по сравнению с ацитретином, так как их биологический период полувыведения значительно короче, что требует строгой контрацепции только на период приема и 1 мес после отмены. Алитретиноин также предлагает лучший профиль побочных эффектов с дозировкой от 10 до 30 мг в день.

В тяжелых случаях лечение пероральными кортикостероидами в течение ограниченного периода времени (преднизолон первоначально 0,5 мг/кг массы тела, постепенно снижается в течение нескольких недель) может привести

к временному улучшению. Всегда необходимо заранее исключить суперинфекцию. Также описывается успешное лечение доксициклином (100 мг в день) с использованием его дополнительного противовоспалительного эффекта [35]. Имеется также несколько сообщений о случаях применения циклоспорина (3 мг/кг массы тела в день) [36].

Помимо местного лечения для менее обширных поражений, таких как линейная форма ФДД, также можно применять абляционную терапию с помощью дермабразии, СО₂-лазера или Er:YAG-лазера [37–40]. Считается, что лазеры оказывают свое действие, разрушая поверхностный слой кожи (вплоть до сосочкового слоя дермы) и эккринные железы, которые играют роль в обострении ФДД. В отдельных случаях была эффективной местная фотодинамическая терапия, иногда в сочетании с ацитретином [41, 42]. Фотодинамическая терапия использует ультрафиолетовое (УФ)-излучение, чтобы вызвать образование активных форм кислорода и последующий апоптоз пораженной кожи.

Как крайний вариант в случаях гипертрофических и вегетирующих поражений в интертригинозных зонах проводят обширное иссечение пораженных участков с последующим вторичным заживлением или пересадкой кожи [43]. Хирургическое иссечение использовалось для лечения ФДД в нескольких сообщениях о клинических случаях с исходами от значительного клинического улучшения до полной ремиссии [31].

Прогноз

Течение заболевания хроническое, однако степень его интенсивности варьируема. Хотя тяжесть ФДД со временем изменяется, болезнь Дарье является рецидивирующим, торпидным заболеванием. В одном исследовании 1/3 больных отмечали улучшение состояния с возрастом; однако еще у 1/3 пациентов с возрастом отмечалось ухудшение заболевания. У пациентов с фолликулярным дискератозом отмечается зуд, а иногда и боль в пораженных участках кожи. Психосоциальные последствия внешнего вида и запаха поражений также ухудшают качество жизни пациента. Серьезным осложнением ФДД является повышенная восприимчивость к кожным бактериальным и вирусным инфекциям, в частности вирусу простого герпеса, вирусу папилломы человека. Первоначальный ошибочный диагноз фолликулярного дискератоза может привести к недостаточному лечению таких инфекций и даже к летальному исходу [2, 31]. Однако у пациентов с ФДД ожидаемая продолжительность жизни такая же, как и у населения в целом.

Заключение

ФДД – это тип наследственного кератинизирующего заболевания, которое проявляется по аутосомно-доминантному наследованию. Заболевание вызывается мутациями *ATP2A2*, который кодирует кальциевый насос эндоплазматического ретикулума, АТФазу типа 2 сарко/эндоплазматического ретикулума (*SERCA2*). Болезнь Дарье часто развивается в детстве, сохраняется в подростковом возрасте и проявляется высыпаниями в виде папул, преимущественно в себорейных областях, таких как лицо, грудь и спина. ФДД может сопровождаться внекожными поражениями, включая психиатрические симптомы. Гистология при болезни Дарье характеризуется выраженным дискератозом. В настоящее время не существует утвержденных методов лечения ФДД, наиболее эффективны системные ретиноиды.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:40-50.
- Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(10):1478-502. DOI:10.1111/ddg.14619_g
- Green EK, Gordon-Smith K, Burge SM, et al. Novel ATP2A2 mutations in a large sample of individuals with Darier disease. *J Dermatol*. 2013;40(4):259-66.
- Miyauchi Y, Daiho T, Yamasaki K, et al. Comprehensive analysis of expression and function of 51 sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants associated with Darier disease. *J Biol Chem*. 2006;281(32):22882-95.
- Nellen RG, Steijlen PM, van Steensel MA, et al. Mendelian disorders of cornification caused by defects in intracellular calcium pumps: mutation update and database for variants in ATP2A2 and ATP2C1 associated with Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. *Hum Mutat*. 2017;38(4):343-56.
- Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, et al. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):821-8.
- Savignac M, Simon M, Edir A, et al. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglu stat. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1961-70.
- Gordon-Smith K, Green E, Grozeva D, et al. Genotype-phenotype correlations in Darier disease: A focus on the neuropsychiatric phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(8):717-26.
- Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol*. 1999;9(6):449-51.
- Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology*. 2000;200(3):254-7.
- Antonov D, Wiegand C, Schliemann S, et al. Segmentaler Morbus Darier mit ungewöhnlich spätem Beginn. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(11):1365-7.
- Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1144-7.
- Folster-Holst R, Nellen RG, Jensen JM, et al. Molecular genetic support for the rule of dichotomy in type 2 segmental Darier disease. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):464-6.
- Hori Y, Tsuru N, Niimura M. Morbus Bullous Darier's disease. *Arch Dermatol*. 1982;118(4):278-9.
- Flores-Terry MA, Garcia-Arpa M, Llamas-Velasco M, et al. Acral hemorrhagic Darier disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(7):e49-e.
- Llamas-Velasco M, Kempf W, Cavelier-Balloy B, et al. Comedonal Darier's disease: six additional cases and a review of this entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(12):1501-6.
- Cederlöf M, Bergen SE, Långström N, et al. The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):340-4.
- Blackman HJ, Rodrigues MM, Peck GL. Corneal epithelial lesions in keratosis follicularis (Darier's disease). *Ophthalmology*. 1980;87:931-43.
- Rand R, Baden HP. Commentary: Darier-White Disease. *Arch Dermatol*. 1983;119(1):81-3.
- Ehr U, Brieger P. Comorbidity of keratosis follicularis (Darier's Disease) and bipolar affective disorder: an indication for valproate instead of lithium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22(2):128-9.
- Leong IUS, Stuckey A, Ahanian T, et al. Novel mutations in Darier disease and association to self-reported disease severity. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186356.
- Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B, et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet*. 1999;8(9):1631-6.
- Cederlöf M, Bergen SE, Langström N, et al. The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):340-4.
- 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(1):155-8.
- Craddock N, Owen M, Burge S, et al. Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis). *Br J Psychiatry*. 1994;164(3):355-8.
- Getzler NA, Flint A. Keratosis follicularis. A study of one family. *Arch Dermatol*. 1966;93(5):545-9.
- Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR, et al. Suicidal ideation in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(2 Pt. 1):196-8.
- Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, et al. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):515-22.
- Curman P, Bern J, Sand L, et al. Patients with Darier disease exhibit cognitive impairment while patients with Hailey-Hailey disease do not: an experimental, matched case-control Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(6):adv00476.

30. Elbæk MV, Vinding GR, Jemec GBE. Darier's disease flare following COVID-19 vaccine. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(2):432-6. DOI:10.1159/000517256
31. Hanna N, Lam M, Fleming P, Lynde C. Therapeutic options for the treatment of Darier's disease: a comprehensive review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2021;12034754211058405. DOI:10.1177/12034754211058405
32. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG, et al. Isotretinoin treatment of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4 Pt. 2 Suppl.):721-6.
33. van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC, Steijlen PM, et al. [Acitretin therapy in keratinization disorders. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(41):1995-2000 (in Dutch)].
34. Zamiri M, Munro CS. Successful treatment with oral alitretinoin in women of childbearing potential with Darier's disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):709-10.
35. Pettit C, Ullman CA, Spohn G, et al. A case of segmental Darier disease treated with doxycycline monotherapy. *Dermatol Online J.* 2018;24(3).
36. Martini P, Peonia G, Benedetti A, et al. Darier-White syndrome and cyclosporin. *Dermatology.* 1995;190(2):174-5.
37. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):423-7.
38. Tsiogka A, Stuckler C, Prodinge C, et al. Condyloma-like Darier's disease of the inguinal region: resolution after surgical excision and CO2 laser ablation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(11):1180-4.
39. Schmitt L, Roos S, Raulin C, et al. Segmental Darier disease: treatment with pulsed dye laser. *Hautarzt.* 2009;60(12):995-8 (in German).
40. Raszewska-Famielec M, Dudra-Jastrzebska M, Borzecki A, et al. Darier-White disease treated with fractional CO2 laser in two cases. *Dermatol Ther.* 2015;28(4):254-7.
41. Avery HL, Hughes BR, Coley C, et al. Clinical improvement in Darier's disease with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2010;51(1):32-5.
42. Exadaktylou D, Kurwa HA, Calonje E, et al. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):606-10.
43. Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol.* 1985;11(4):420-3.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU