

Segmentaler Morbus Darier

Behandlung mit dem gepulsten Farbstofflaser

Anamnese

Eine 42-jährige Frau und ein 49-jähriger Mann stellten sich mit histologisch gesichertem, segmentalem M. Darier vor. Bei der Patientin bestanden die Beschwerden insgesamt seit 9, beim Patienten seit 3 Jahren. Als störend wurden in beiden Fällen v. a. starker Juckreiz, Nässen und Fötör angegeben. Eine Kombinationsbehandlung aus topischen Retinoiden und Steroiden, antiseptischen Lösungen sowie oralen Antibiosen brachte keine Verbesserung der Symptomatik. Einer Therapie mit systemischem Isotretinoin stimmten die Patienten aufgrund befürchteter Nebenwirkungen nicht zu.

Klinischer Befund

Es fanden sich bei der Patientin submammär rechts flache, hyperkeratotische, nässende Papeln, die segmental gruppiert und als Plaques auftraten (■ **Abb. 1**). Das restliche Integument war erscheinungsfrei.

Beim 2. Patienten zeigten sich submammär links ebenfalls segmental flache, hyperkeratotische, nässende und stark juckende Papeln (■ **Abb. 2**). Der sonstige Körper war nicht betroffen. In beiden Fällen ergab sich keine positive Familienanamnese auf einen M. Darier.

Therapie und Verlauf

Bei der Patientin behandelten wir zunächst ein 2x2 cm² großes Probeareal an

den Intertrigines submammär mit dem gepulsten Farbstofflaser [Wellenlänge 585 nm, Energiedichte 6,5 J/cm², Fleckgröße 12 mm, Pulslänge 0,5 ms (V-Star, Cynosure, Westford, USA)]. Als Begleitreaktion trat in diesem Areal eine über 2 Wochen anhaltende Purpura mit leichten Krusten auf. Nach 4 Wochen kam es insgesamt zu einer deutlichen Regression des behandelten Bereichs. Wir entschlossen uns daher zu einer Behandlung des gesamten betroffenen Areals mit den gleichen Parametern. Als Begleitreaktion kam es wie zuvor im Probeareal zu einer 2-wöchigen Purpura mit leichten Krusten, die folgenlos und ohne Texturveränderungen abheilte. Bei einer Untersuchung 8 Wochen nach Therapie beobachteten wir einzelne Reste follikulärer Papeln, wobei das störende typische Nässen und der Fötör nicht mehr vorhanden wa-

ren. Die Patientin war insgesamt mit dem Ergebnis zufrieden und wünschte keine Fortsetzung der Behandlung. Eine Kontrolle nach 13 Monaten zeigte einen unveränderten Befund (■ **Abb. 3**).

Nach einem 2-jährigen erscheinungsfreien Zeitraum trat in dem behandelten Bereich ein lokales Rezidiv mit einer Verstärkung der follikulären Papeln und Juckreiz auf, das wir erneut in der gleichen Intensität mit dem Farbstofflaser bis zum Erreichen einer Purpura behandelten. Kontrollen nach 8 Monaten zeigten kein Rezidiv des behandelten Bereichs.

Beim 2. Patienten führten wir 3 Behandlungen in 4-wöchigen Abständen im subpurpurischen Bereich durch. Wegen des gebräunten Integuments entschlossen wir uns zu dieser niedrigeren Energiedichte, um das Risiko von Hyperpigmentierungen nach einer Thera-



Abb. 1 ▶ Patientin 1 vor Therapie



Abb. 2 ◀ Patient 2 vor Therapie



Abb. 3 ◀ Patientin 1 nach einem Zeitraum von 13 Monaten, 1-maliger Therapie mit dem Farbstofflaser und purpurischen Behandlungsparametern



Abb. 4 ◀ Patient 2 nach einem Zeitraum von 3 Monaten, 3-maliger Therapie mit dem Farbstofflaser und subpurpurischen Behandlungsparametern

pie zu minimieren (Wellenlänge 585 nm, Energiedichte 3,5–4,3 J/cm², Fleckgröße 12 mm, Pulslänge 0,5 ms). Wie im vorhergehenden Beispiel kam es nach der Behandlung zu leichter Krustenbildung, die nach 10 Tagen folgenlos ohne Texturveränderungen abheilte. Juckreiz und Fötör waren bereits nach der 1. Behandlung rückläufig. Nach der 3. Behandlung ergab sich eine nahezu vollständige Abheilung der vormals betroffenen Hautbereiche (▣ **Abb. 4**). In einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten trat bisher kein Rezidiv auf.

Diskussion

Beim M. Darier handelt es sich um eine seltene erbliche Hauterkrankung. Man unterscheidet zwischen einer generalisierten und einer lokalisierten Form: Die generalisierte Form hat eine Inzidenz von etwa 1:100.000 und wird meist autosomal-dominant vererbt [15]. Die lokalisierte Form kommt mit einer Inzidenz von 1:1.000.000 wesentlich seltener vor und wird ihrerseits nochmals in 2 Untergruppen eingeteilt. Beim Typ I sind die typischen Hautläsionen unilateral auf ein lineares Areal begrenzt. Unter dem Typ II versteht man

eine segmentale Verstärkung bei generalisiertem M. Darier, die oftmals dem Verlauf der Blaschko-Linien folgt [16].

Die Ursache für die Erkrankung liegt in der Mutation des ATP_{2A}-Gens. Dieses Gen kodiert für die Isoform 2 der Kalzium-ATPase (SERCA 2), einer Ca²⁺-Pumpe im endoplasmatischen Retikulum [29]. Histologische Veränderungen sind abnormale unreife Keratinozyten, Spaltbildung, der Verlust epidermaler Adhäsion (Akantholyse) und Hyperkeratosen [9]. Als Folge kommt es zur gestörten Adhäsion von Keratinozyten der Haut.

Der M. Darier manifestiert sich in der Regel zwischen dem 6. und 20. Lebensjahr. Es handelt sich dabei um eine chronische Erkrankung, bei der bis zum heutigen Zeitpunkt keine Spontanremissionen beschrieben sind [6]. Typische Effloreszenzen sind rötliche hyperkeratotische Papeln, die sich vermehrt in seborrhoischen Hautarealen zeigen. Das häufigste Symptom ist Juckreiz. Störend für die Patienten sind jedoch v. a. nässende Papeln und ein Fötör an den Intertrigines. Die meisten Patienten sehen durch die Krankheit eine starke Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität [18]. Negativ beeinflussende Faktoren sind z. B. Sonneneinstrahlung, vermehrtes Schwitzen und bestimmte Medikamente wie Lithiumcarbonat [2, 10]. Zu Komplikationen kann es durch Superinfektion (z. B. Eczema vaccinatum, Eczema herpeticum) kommen [11].

Aufgrund der geringen Prävalenz der Krankheit existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt überwiegend Fallberichte. Als Therapiemöglichkeiten stehen Anwendungen mit topischen Steroiden [7], Vitamin-A-Säure (0,2–1%; [8]), aktiviertem Vitamin D₃ [28], Tacrolimus [27], 5-Fluorouracil [21, 32] oder oralen sowie topischen Retinoiden [13, 24] zur Verfügung. Ferner wurde bereits über Therapieversuche mittels photodynamischer Therapie [31], Dermabrasion [12], Kryotherapie [14], verschiedener Lasersysteme [4, 22] und elektrokaustische Therapien [30] berichtet. Bei der Vielzahl von Möglichkeiten sind die Ansprechraten auf die einzelnen Therapieformen insgesamt eher schlecht. Als Methode der Wahl bei generalisiertem oder stark ausgeprägtem M. Darier werden orale Retinoide angegeben [13], die in unserem Fall von den

Patienten wegen befürchteter Nebenwirkungen und des nur sehr umschriebenen Befundes abgelehnt wurden.

Bisher existieren erst wenige Fallberichte über Laserbehandlungen an unterschiedlichen Körperstellen beim M. Darier [4, 22, 23, 26]. Im Gegensatz zum Farbstofflaser wurden dabei bis heute nahezu ausschließlich ablative Laser eingesetzt, die mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen einhergehen [4]. Die Probleme ablativer Verfahren wie CO₂-Laser, Erbi-um:YAG-Laser oder Dermabrasio beinhalten für den Patienten dabei oftmals die Gefahr von Narben sowie dauerhafter Hypo- oder Hyperpigmentierung an den behandelten Hautarealen. Trotzdem werden diese Nebenwirkungen von den Patienten oftmals akzeptiert, weil dadurch Symptome, wie beispielsweise ein Fötör im Bereich der Intertrigines, in den meisten Fällen zur Abheilung gebracht werden können. Die Tiefe der Abtragung schien dabei bisher entscheidend zu sein, da eine oberflächliche Abtragung häufig in schnellen Rezidiven resultierte [13, 22].

Als nichtablativer Laser ist der gepulste Farbstofflaser vom theoretischen Ansatz her zunächst nicht für diese Indikation geeignet. Mit einer Wellenlänge von 585 nm bzw. 595 nm liegt er nahe einem Absorptionsmaximum des oxygenierten Hämoglobins und bewirkt eine gezielte thermische Zerstörung dermalen Gefäße, ohne das umliegende Gewebe dabei zu schädigen (selektive Photothermolyse). Des Weiteren scheint der Effekt derzeit auf noch nicht geklärten, immunmodulierenden Mechanismen wie einer Reduktion von T-Zellen in den behandelten Bereichen zu basieren [5]. Bisher wurde mit dem Farbstofflaser bereits über positive Ergebnisse in der Behandlung des Lichen sclerosus, lichenoider Dermatitis, Lupus erythematoses und der Psoriasis berichtet [3, 19, 20, 25]. Man geht davon aus, dass die selektive Zerstörung dermalen Gefäße den Pathomechanismus einer vaskulären Proliferation venöser Kapillaren unterbricht. Eine Abnahme der Kapillarwindungen und ein verminderter Stoffwechsell Austausch zwischen Gefäßen und Interstitium sollten danach zu einer Beschwerdebesserung führen [19].

In unseren beiden Falldarstellungen konnte ein segmentaler M. Darier bereits

nach wenigen Behandlungen mit dem Farbstofflaser schnell und effektiv zur Abheilung gebracht werden. Es kam dabei als Begleitreaktion in beiden Fällen zu leichter Krustenbildung, die ohne Texturveränderungen abheilte. Die störenden Nebenerscheinungen wie Fötör, Nässen und Juckreiz waren bereits nach der ersten Behandlung vollständig rückläufig.

Wie von uns kasuistisch beschrieben, konnte der gepulste Farbstofflaser bereits erfolgreich in der Behandlung des segmentalen M. Darier eingesetzt werden [26]. In der nun vorliegenden Kasuistik konnte zudem gezeigt werden, dass es auch bei einem im Verlauf aufgetretenen Rezidiv zu einer erneuten Remission nach Behandlung mit dem gepulsten Farbstofflaser kam. Das Wiederauftreten der Hauterscheinungen des M. Darier nach 2 Jahren zeigt, dass es sich beim Einsatz des Farbstofflasers um eine symptomatische Therapie handelt, wobei auch ein zu früher Behandlungsabbruch eine Rolle in der Entstehung des Rezidivs gespielt haben könnte. Weiterhin war interessant, dass selbst eine schwächere, subpurpurische Behandlung im 2. Fall zu einem Rückgang der Effloreszenzen und Symptome geführt hat. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass in der Vergangenheit das Auftreten einer Purpura von einigen Autoren als notwendiges Ziel einer effektiven Behandlung angesehen wurde [1, 17]. Möglicherweise spielt beim M. Darier die Intensität der Behandlung keine so große Rolle wie bei vaskulären Läsionen. Als zugrunde liegender Effekt der Therapie könnten dabei neben der Beeinflussung dermalen Gefäße auch immunmodulierende Eigenschaften infrage kommen [5]. Die hierbei zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Aufgrund seiner begrenzten Eindringtiefe von 1–1,5 mm ist jedoch zu erwarten, dass sich Hautareale mit stärker hyperkeratotischen Anteilen nicht derartig effektiv behandeln lassen. Aufschlussreich wäre auch eine Kontrollbiopsie des behandelten Areals gewesen, der die Patienten jedoch leider nicht zustimmen wollten.

Differenzialdiagnosen

Hyperkeratosen können in diesem Fall auch andere Ursachen haben wie

Hautarzt 2009

DOI 10.1007/s00105-009-1732-2

© Springer Medizin Verlag 2009

L. Schmitt · S. Roos · C. Raulin · S. Karsai Segmentaler Morbus Darier. Behandlung mit dem gepulsten Farbstofflaser

Zusammenfassung

Der M. Darier stellt für die Patienten nicht zuletzt aufgrund von Juckreiz und des fötiden Geruchs ein medizinisches und psychisches Problem dar. Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch ablative Lasersysteme eine Beschwerdefreiheit der Patienten erreicht werden kann. Problematisch hierbei ist v. a. die höhere Rate an Nebenwirkungen wie dauerhafte Hypopigmentierungen und eine Gefahr der Narbenbildung. Mit dem nicht-ablativen Farbstofflaser konnten in den beiden vorliegenden Fällen die flachen, intertriginösen Effloreszenzen sicher und effizient therapiert werden. Obwohl der Wirkmechanismus letztlich nicht vollständig geklärt ist, rechtfertigt der Erfolg in Einzelfällen den Einsatz des Farbstofflasers beim M. Darier. Ob sich dieses Ergebnis jedoch an größeren Fallzahlen bestätigen lässt, müssen kontrollierte und ggf. multizentrische klinische Studien erst noch klären.

Schlüsselwörter

Farbstofflaser · Laser · M. Darier · Dyskeratosis follicularis

Segmental Darier disease. Treatment with pulsed dye laser

Abstract

Darier disease is often associated with pruritus and an unpleasant odor, causing medical and emotional problems. Ablative laser therapy has proven effective in ameliorating these symptoms. Side effects of this approach include permanent hypopigmentation and a risk of scarring. We present two cases where non-ablative therapy with pulsed dye lasers proved a safe and effective way to manage the intertriginous lesions. Although the mechanism of action is unclear, our success indicates that pulsed dye laser therapy is an option in Darier disease. Larger numbers of patients, ideally in multicenter studies, must be treated in this way to confirm our results.

Keywords

Pulsed Dye-Laser · Laser · Darier disease · Keratosis Follicularis

- Pemphigus chronicus benignus familiaris (M. Hailey-Hailey),
- transitorische akantholytische Dermatose (M. Grover),
- seborrhoisches Ekzem,
- seniles Dyskeratom,
- Pityriasis rubra pilaris,
- Lichen striatus.

Fazit für die Praxis

Bei der Behandlung des M. Darier mit dem gepulsten Farbstofflaser handelt es sich bei flachen Herden an den Intertriginen um eine effiziente und gut praktikable Methode, die mit geringen Begleitreaktionen und ohne dauerhafte Texturveränderungen einhergeht. Es ist zu erwarten, dass erhabene, hyperkeratotische Herde aufgrund der geringen Eindringtiefe des Lasers nicht derartig effektiv behandelt werden können. Der Erfolg in diesen beiden Fällen rechtfertigt, obwohl der Wirkmechanismus letztendlich nicht endgültig geklärt ist, den Einsatz beim M. Darier. Ob sich dieses Ergebnis an größeren Fallzahlen bestätigen lässt, müssen kontrollierte und ggf. multizentrische klinische Studien klären.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Karsai

Laserklinik Karlsruhe
Kaiserstraße 104, 76133 Karlsruhe
info@rauln.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alam M, Dover JS, Arndt KA (2003) Treatment of facial telangiectasia with variable pulse high fluence pulsed-dye laser: Comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. *Dermatol Surg* 29:681–685
2. Baba T, Yaoita II (1984) UV radiation and keratosis follicularis. *Arch Dermatol* 120:1484–1487
3. Baniandres O, Boixeda P, Belmar P, Perez A (2003) Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 32:327–330
4. Beier C, Kaufmann R (1999) Efficacy of Erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 135:423–427
5. Bovenschen HJ, Erceg A, Van Vlijmen-Willems I et al (2007) Pulsed dye laser versus treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate for localized refractory plaque psoriasis: effects on T-cell infiltration, epidermal proliferation and keratinization. *J Dermatolog Treat* 18(1):32–39
6. Burge S (1994) Darier's disease – the clinical features and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 19:193–205
7. Burge S (1999) Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 24:53–56
8. Burge SM, Buxton PK (1995) Topical isotretinoin in Darier's disease. *Br J Dermatol* 133:924–928
9. Burge SM, Schomberg KH (1992) Adhesion molecules and related proteins in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 127:335–343
10. Burge SM, Wilkinson JD (1992) Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 27:40–45
11. Carney JF, Caroline NL, Nankervis GA, Pomeranz JR (1973) Eczema vaccinatum and eczema herpeticum in Darier disease. *Arch Dermatol* 107:613–614
12. Cohen KI, Kraemer KH, Peck GL (1976) Cornifying Darier disease – a unique variant. II. Surgical treatment. *Arch Dermatol* 112:504–506
13. Cooper SM, Burge SM (2003) Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 4:97–105
14. de Almeida Júnior HL, Wolter M, Castro LA, Rocha NE (2001) Papular acantholytic dyskeratosis. *Hautarzt* 52(12):1101–1103
15. Dhitavat J, Dode L, Leslie N et al (2003) Mutations in the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform cause Darier's disease. *J Invest Dermatol* 121:486–489
16. Gilaberte M, Puig L, Vidal D, Alomar A (2003) Acantholytic dyskeratotic naevi following Blaschko's lines: a mosaic form of Darier's disease. *J EADV* 17(2):196–199
17. Goldman MP (1999) Laser treatment of cutaneous vascular lesions. In: Goldman MP, Fitzpatrick RE (eds) *Cutaneous laser surgery. the art and science of selective photothermolysis*, 2nd edn. Mosby-Yearbook, St. Louis, pp 19–183
18. Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY (1996) Handicap in Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 135:959–963
19. Heng MCY, Allen SG, Haberfelde GH, Song MK (1991) Electronmicroscopic and immunohistochemical studies of the sequence of events in psoriatic plaque formation following tape-stripping. *Br J Dermatol* 125:548–556
20. Karsai S, Roos S, Hammes S, Raulin C (2007) The pulsed dye laser – What's new in non-vascular lesions? *J EADV* 21(7):877–890
21. Knulst AC, Baart de la Faille H, Van Vloten WA (1995) Topical 5-fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol* 133:463–466
22. McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RK (1990) Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 23:893–897
23. Minsue Chen T, Wanitphakdeedecha R, Nguyen TH (2008) Carbon dioxide laser ablation and adjunctive destruction for darier-white disease (Keratosis Follicularis). *Dermatol Surg* 24 (Epub ahead of print)
24. Oster-Schmidt C, Stücker M, Altmeyer P (2000) Follicular dyskeratosis: successful treatment with local retinoid. *Hautarzt* 51(3):196–199
25. Raulin C, Schmidt C, Hellwig S (1999) Cutaneous lupus erythematosus – treatment with pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 141:1046–1050
26. Roos S, Karsai S, Ockenfel HM, Raulin C (2008) Successful treatment of Darier disease with the flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Arch Dermatol* 144(8):1073–1075
27. Rubegni P, Poggiali S, Sbrano P et al (2006) A case of Darier's disease successfully treated with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:84–87
28. Sadahira C, Yoneda K, Moriu T et al (2006) Successful treatment of keratosis follicularis squamosa with topical tacalcitol. *Br J Dermatol* 154:1010–1012
29. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A (2000) Mosaicism for ATP_{2A2} mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 115:1144–1147
30. Toombs EL, Peck GL (1989) Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 15:1277–1280
31. van't Westeinde SC, Sanders CJ, van Weelden H (2006) Photodynamic therapy in a patient with Darier's disease. *J EADV* 20:870–872
32. Yoon TY, Kim JW, Kim MK (2006) Successful treatment of Darier disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 154:1210–1212