

Enfermedad de Darier-White: revisión

Darier's Disease: a review

MARÍA DEL MAR CAMPOS-FERNÁNDEZ, ESTHER SERRA, AGUSTÍN ALOMAR, JOAN DALMAU

Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

RESUMEN

LA ENFERMEDAD DE DARIER-WHITE ES UNA DERMATOSIS REPORTADA POR PRIMERA VEZ EN 1889. ES TRANSMITIDA EN FORMA AUTOSÓMICA DOMINANTE Y SE CARACTERIZA PRINCIPALMENTE POR PÁPULAS HIPERQUERATÓICAS LOCALIZADAS PRINCIPALMENTE EN REGIONES SEBORREICAS Y ANORMALIDADES UNGUEALES. INICIA GENERALMENTE ENTRE LA PRIMERA Y SEGUNDA DÉCADAS DE LA VIDA. SU DIAGNÓSTICO ES CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO Y EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO ES A BASE DE RETINOIDES ORALES DEL TIPO DE LA ISOTRETINOINA. LA MAYOR MORBILIDAD CAUSADA POR ESTA ENFERMEDAD SON LAS CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES QUE CAUSA LA APARIENCIA DE LAS LESIONES Y SU CONDICIÓN CRÓNICA. SU PREVALENCIA ES VARIABLE ALREDEDOR DEL MUNDO, SIENDO MAYOR EN ALGUNOS PAÍSES EUROPEOS QUE EN LOS PAÍSES LATINOAMERICANOS. EN MÉXICO ES UNA ENTIDAD TAN POCO FRECUENTE QUE A VECES ES SUBDIAGNOSTICADA; DE AHÍ NUESTRO INTERÉS POR REALIZAR ESTA REVISIÓN CON EL FIN DE CONOCER LAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE ESTE PADECIMIENTO PARA PODER LLEVAR A CABO EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y ASÍ EVITAR POSIBLES COMPLICACIONES Y REPERCUSIONES EN TODAS LAS ESFERAS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE DARIER.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE DARIER, DISQUERATOSIS FOLICULAR, PÁPULAS HIPERQUERATÓICAS, ACANTOLISIS, RETINOIDES ORALES

ABSTRACT

DARIER-WHITE DISEASE IS A DERMATOSIS THAT WAS FIRST REPORTED IN 1889, IT IS TRANSMITTED IN AN AUTOSOMIC DOMINANT FASHION AND IS CHARACTERIZED BY HYPERKERATOTIC PAPULES LOCALIZED MAINLY AT SEBORRHEIC REGIONS AS WELL AS UNGUEAL ABNORMALITIES. IT COMMONLY BEGINS BETWEEN THE FIRST AND THE SECOND DECADES OF LIFE. ITS DIAGNOSIS IS MADE BY ITS CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL UNIQUE FEATURES AND ITS TREATMENT IS CHIEFLY BASED ON ORAL RETINOIDS SUCH AS ISOTRETINOIN. THE MOST IMPORTANT MORBIDITIES OF DARIER DISEASE ARE THE PSYCHOSOCIAL CONSEQUENCES OF THEIR PHYSICAL APPEARANCE AND THE CHRONICITY OF THE DISEASE. ITS PREVALENCE VARIES AROUND THE WORLD BEING MORE PRESENT AT SOME EUROPEAN COUNTRIES IN CONTRAST TO LATIN-AMERICAN ONES. IN MEXICO IT IS A RARE CONDITION THAT IS SOMETIMES UNDERDIAGNOSED; THAT IS OUR REASON FOR MAKING THIS REVISION WITH THE AIM OF KNOWING DARIER'S MORE COMMON FEATURES IN ORDER TO MAKE AN EARLIER DIAGNOSIS AND THEREFORE AVOID POSSIBLE COMPLICATIONS AND REPERCUSSIONS IN THE LIFE QUALITY OF THE PATIENTS WITH DARIER'S DISEASE.

KEY WORDS: DARIER'S DISEASE, DISKERATOSIS FOLLICULARIS, HIPERKERATOSIC PAPULES, ACANTOLISIS, ORAL RETINOIDS

Introducción

La enfermedad de Darier-White, también llamada *disqueratosis folicular*, es una genodermatosis transmitida en forma autosómica dominante con penetrancia variable que se ca-

racteriza principalmente por pápulas hiperqueratósicas localizadas por lo general en regiones seborreicas y anormalidades ungueales.

La prevalencia de la enfermedad de Darier-White varía mucho, se calcula que existe alrededor de un caso en 55 mil en Inglaterra y un caso en 100 mil en el resto del mundo. La tasa de mortalidad es la misma que para el resto de la población y no se han encontrado diferencias en la frecuencia de afectación entre hombres y mujeres.¹

En México es una enfermedad dermatológica muy poco frecuente y de ahí el interés de revisarla a profundidad

CORRESPONDENCIA:

Agustín Alomar Muntañola
Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
St. Antoni M^a Claret 167
08025 Barcelona, España.
e-mail: aalomar@hsp.santpau.es

con el fin de no subestimar su incidencia y realizar el diagnóstico temprano.

Epidemiología

Los primeros reportes de esta enfermedad fueron realizados por Darier y White en 1889. White fue el primero que reconoció la transmisión genética de la enfermedad de Darier.²

La mayor morbilidad que causa esta enfermedad son las consecuencias psicosociales ocasionadas por la apariencia de las lesiones y la condición crónica de la enfermedad. También el prurito desempeña un papel muy importante, ya que en la mayoría de los casos está presente y en algunos llega a ser incapacitante. Recientemente ha habido controversia sobre la certidumbre de la existencia de genes relacionados con la enfermedad bipolar que se encuentran cerca de la región del gen *ATP2A2*, lo que pudiera explicar una mayor propensión a los cambios severos del estado de ánimo en los pacientes con enfermedad de Darier.^{1, 3, 4}

Generalmente este padecimiento inicia entre la primera y segunda décadas de la vida, sin embargo existe un amplio rango de edad de aparición del primer cuadro que puede ir desde los 4 hasta los 70 años de edad.⁵

Desde el primer caso de enfermedad de Darier publicado en 1906 se han descrito únicamente alrededor de otros 60 de la forma segmentaria de la enfermedad; esto ha sido sólo en pacientes entre los 10 y los 15 años de edad.⁶

La mayoría de los pacientes tiene una historia familiar bastante clara. El patrón de herencia, como ya mencionamos, es autosómico dominante; a pesar de ello, una serie demostró que hasta 47% de estos enfermos no tiene un familiar directo con enfermedad de Darier. Estos casos pueden representar mutaciones nuevas o bien pueden tener familiares con presentaciones muy leves de la enfermedad y por tanto no diagnosticada.

Fisiopatología

Las características primordiales en la fisiopatogenia de esta enfermedad son la adhesión intercelular defectuosa y la queratinización epidérmica aberrante. La microscopía electrónica revela la pérdida de desmosomas, rotura de la unión de filamentos intermedios desmosomas-queratina, y conglomerados perinucleares de filamentos intermedios de queratina. Estos hallazgos sugieren que las moléculas responsables de la adhesión celular como las cadherinas en los desmosomas, las proteínas de la placa desmosómica o las proteínas de los filamentos intermedios pueden estar implicadas en la fisiopatogenia de la enfermedad de Darier.²⁰ Sin

embargo, Sakuntabhai *et al.* han descrito recientemente mutaciones en el gen *ATP2A2* en pacientes con esta enfermedad, de la que se han llegado a describir en Europa al menos 40 diferentes.⁷

Este gen, cuya localización es 12q23-24.1, codifica la isoforma tipo 2 de la bomba de calcio-ATP del retículo endoplásmico. Esta bomba es la responsable de mantener los niveles intracitoplásmicos de calcio, transportándolo de manera constante del citosol a la luz del retículo endoplásmico. Este descubrimiento nos permite percatarnos del papel que desempeña la vía de señalización dependiente de calcio tanto en el ensamblaje desmosómico como en la adhesión intercelular.⁸

Las mutaciones en el gen *ATP2A2* causan rupturas funcionales en todos los dominios de la bomba de calcio mencionada en párrafos previos, incluyendo la reducción de la afinidad hacia el ATP, la pérdida total de la afinidad al calcio, efectos en la fosforilación del ATP, bloqueo de la desfosforilación y desacoplamiento del transporte de calcio que resulta originalmente de la hidrólisis del ATP. Estos defectos causan alteraciones en el nivel de calcio citosólico como última consecuencia. Finalmente, estos cambios influyen en la adhesión entre los queratinocitos y la diferenciación celular en la epidermis.^{2, 9}

Manifestaciones clínicas

Las lesiones que se encuentran en el examen físico son pápulas rosadas que pronto se convierten en pápulas café-amarillentas, de aspecto untuoso o verrucoso. Estas lesiones son comunes, especialmente en las áreas seboreicas como la frente, el margen del cuero cabelludo, los surcos nasogenianos, las orejas, el tórax anterior y la espalda. Hasta 80% de los pacientes presenta afección de los pliegues de flexión articular con algunas pápulas en las ingles, axilas o pliegue submamario en pacientes femeninas. En menos del 10% de los pacientes la enfermedad de tipo flexural predomina, caracterizándose por la presencia de masas hipertróficas, grandes y verrucosas en la axila, la ingle y a veces el perineo. Estas grandes lesiones en pliegues de flexión son particularmente molestas para los pacientes que las presentan a causa del mal olor que provoca su maceración (Fotos 1 y 2).¹⁰

Es muy común la presencia de lesiones en manos (95%) (Foto 3). Las lesiones palmares comprenden tres principales: queratosis punctata (80%), fosas palmares (80%), y máculas hemorrágicas (<10%), esta última muy rara. Las lesiones parecidas a la acroqueratosis verruciforme están presentes



Foto 1. Pápulas café-amarillentas y de aspecto untuoso en áreas seboreicas de cara.



Foto 2. Pápulas hiperqueratósicas en margen de cuero cabelludo y cuello.



Foto 3. Manifestaciones acrales de Darier.

en la espalda y las manos en aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Darier.¹¹

Los cambios ungueales son factores clave a la hora de hacer el diagnóstico de enfermedad de Darier (Foto 4). Se pueden observar bandas longitudinales blanquecinas y rojas, así como estrías longitudinales y grietas. El patrón típico es una banda blanca entre dos rojas, semejando un emparedado, generalmente en forma de “v” con el vértice mirando hacia el borde libre de la uña; este es el signo ungueal patognomónico de la enfermedad de Darier. Estos cambios ungueales también pueden encontrarse en las uñas de los pies, aunque suelen ser menos frecuentes.¹²

Las lesiones de la mucosa se detectan en aproximadamente 15% de los pacientes y son casi siempre pápulas blanquecinas con fóvea central. Estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en la boca y le dan una apariencia a la mucosa como si fuese “papel de arena”. En algunas ocasio-

nes éstas pueden afectar las glándulas salivales, pudiendo llegar a ocasionar cuadros más severos como obstrucción de las mismas.^{13, 14}

Las primeras lesiones, como vimos en párrafos anteriores, se presentan en la mayoría de los casos durante la adolescencia y están asociadas a prurito en forma frecuente. Existen algunos factores como el calor, la humedad, el estrés, la luz solar y los rayos UV-B que exacerban esta condición.^{15, 16}

Existe una forma de la enfermedad que se presenta unilateral y focalmente y que representa una expresión poco frecuente de la enfermedad de Darier-White. En la literatura se han reportado dos fenotipos genéticos de este tipo segmentario de la enfermedad: el tipo 1, en el cual la piel que rodea la dermatosis circunscrita es normal; y el tipo 2, en el cual se observa una afección segmentaria en combinación con un afección difusa de la piel. Este tipo de enfer-

medad de Darier es de diagnóstico y terapéutica complejos.¹⁷ La forma lineal de la enfermedad puede resultar de un mosaicismo genético (Foto 5).¹⁸

La forma segmentaria tipo 1 se da por una mutación post-cigótica que si llega a afectar las células germinales la generación siguiente no estará exenta de presentar la enfermedad con un fenotipo completo. Este fenotipo se da por la ausencia de una presión selectiva frente a ciertas mutaciones en las células madre de la epidermis.^{19, 20}

La forma segmentaria caracterizada como de tipo 2 se diagnostica cuando las manifestaciones propias de la enfermedad de Darier presentan una distribución difusa en combinación con una zona metamérica o segmentaria, en la cual la enfermedad alcanza su máxima expresividad. Este fenotipo resulta de la pérdida de heterocigosidad del gen *ATP2A2* que codifica una importante bomba de calcio.⁹



Foto 4. Cambios ungueales en Darier.

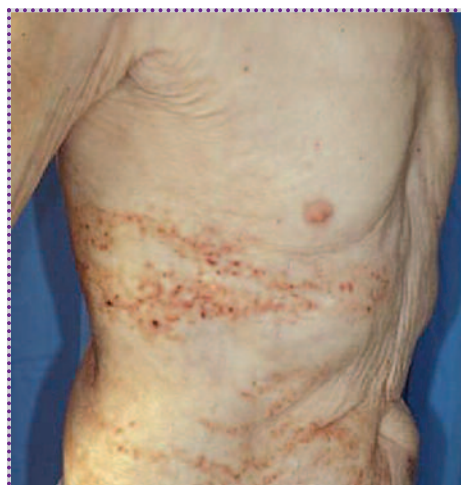


Foto 5. Darier segmentario.

Cuando la dermatosis presenta una distribución metamérica zosteriforme con un patrón lineal bien definido, la mayoría de los autores la denominan *nevo epidérmico acantolítico disqueratósico*. Este cuadro clínico se diferencia de la enfermedad de Darier como tal en que muchas de las pápulas coalescen formando placas completamente verrucosas. En estos casos se debe hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo con el nevo epidérmico verrucoso inflamatorio lineal.²¹

Hallazgos histológicos

Las dos características principales de la enfermedad de Darier son la acantolisis y la disqueratosis o queratinización anormal. La pérdida de la adhesión epidérmica con acantolisis resulta frecuentemente en la formación de hendiduras o lagunas suprabasales. Las papilas dérmicas subyacentes, cubiertas por una capa única de epitelio (estrato basal), se proyectan hacia estas lagunas formando estructuras que semejan vellosidades. Cada lesión está cubierta por un gran tapón de queratina que casi siempre muestra paraqueratosis focal (Fotos 6 a 8).¹⁰

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, histopatológico y mediante un buen escrutinio de la historia familiar que nos oriente a pensar en la enfermedad de Darier como posibilidad diagnóstica. Hoy en día con el descubrimiento del gen *ATP2A2* es posible hacer el diagnóstico con examen genético, pero tiene la desventaja de que no está disponible en todo el mundo.¹⁰

Diagnósticos diferenciales

La enfermedad de Darier tiene, en forma clásica, cinco diagnósticos diferenciales:¹⁰

1. Acroqueratosis verruciforme de Hopf
2. Pénfigo familiar benigno o enfermedad de Hailey-Hailey
3. Enfermedad de Kyrle
4. Dermatitis seborreica
5. Dermatitis acantolítica transitoria

Tratamiento

Tópico

Los retinoides tópicos tienden a irritar la piel y aún no se ha demostrado que verdaderamente sean efectivos en la enfermedad de Darier como régimen a largo plazo. De cualquier forma, existe un reporte de un caso reciente, el cual mostró

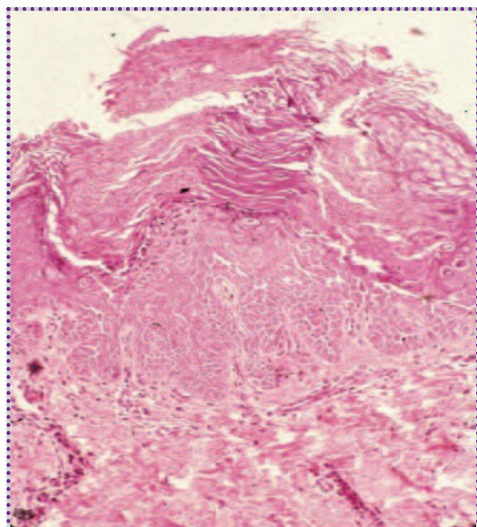


Foto 6. Alteraciones histológicas en Darier.

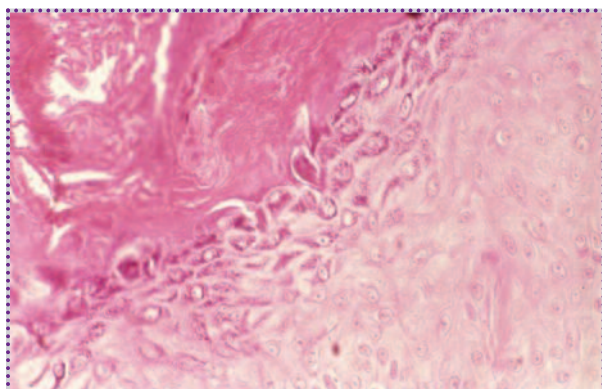


Foto 7. Alteraciones histológicas en Darier.

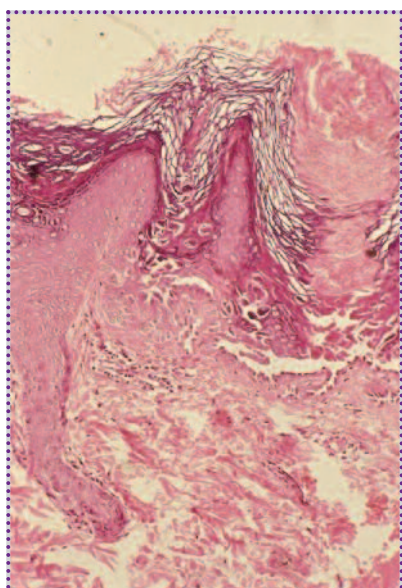


Foto 8. Alteraciones histológicas en Darier.

que el nuevo retinoide tópico, tazaroteno, es efectivo para mejorar este padecimiento.²²

El tratamiento de las formas segmentarias de la enfermedad es casi el mismo de las formas sistémicas, aunque en la literatura se han descrito casos que responden moderadamente al tratamiento con ácido retinoico, tazaroteno y adapaleno tópico en gel.^{2, 3, 24, 25}

Sistémico

Los medicamentos más efectivos hoy en día son los retinoides orales, concretamente la isotretinoína. A pesar de serlo, no se han observado periodos prolongados de remisión posterior al tratamiento con estos retinoides como los periodos que se observan en los pacientes con acné; es por esto que se necesitan administrar en forma prolongada y a largo plazo. Desgraciadamente el uso prolongado de retinoides orales puede causar efectos adversos importantes y muchos pacientes tienen que suspender su administración a causa de su toxicidad.²²

Actualmente existen tres generaciones de retinoides sintéticos, la primera está constituida por tres según el grupo terminal de la vitamina A: tretinoína (all-*trans*-RA), isotretinoína (13-*cis*-RA) y alitretinoína (9-*cis*-RA). La administración oral de tretinoína fue al inicio una alternativa terapéutica prometedora, pero posteriormente se hicieron diversos estudios multicéntricos en los que se evaluó su uso, encontrándose efectos secundarios graves conocidos como *síndrome de hipervitaminosis A*. Es por esto que se prefiere el uso de tretinoína tópica para trastornos de la queratinización y otros padecimientos como acné, psoriasis e ictiosis.²⁶

Los retinoides orales han sido la medicación más efectiva para tratar múltiples patologías relacionadas con defectos de la queratinización, incluyendo la enfermedad de Darier, debido a su influencia en la proliferación y diferenciación epidérmica. En un estudio multicéntrico, la administración de isotretinoína en cursos tan cortos como cuatro semanas resultó en una mejoría sintomática en 70% de los pacientes y una mejoría sustancial en 90% de ellos tras un tratamiento de 16 semanas. Sin embargo, cuando el tratamiento fue suspendido, la mayoría de los síntomas reaparecieron.²⁵

Desde 1976 existen reportes en la literatura de tratamiento exitoso en mujeres con enfermedad de Darier con anticonceptivos orales, sin embargo es aún un tema que requiere ser estudiado en forma más sistemática.^{27, 28}

La dosis oral recomendada de isotretinoína para el tratamiento inicial de la enfermedad de Darier son 0.5 mg/kg/d durante 16 semanas, seguidas por un periodo de descanso

de al menos ocho semanas. Posteriormente el tratamiento es reiniciado si se presentan de nuevo las manifestaciones de la enfermedad.²²

La toxicidad a isotretinoína puede ocurrir si se administra conjuntamente con vitamina A o tetraciclinas, pudiendo llegar a causar pseudotumor cerebri. Asimismo, la administración oral de la isotretinoína ocasiona la disminución de los niveles plasmáticos de la carbamacepina y su ingesta concomitante con leche o alimentos aumenta su absorción.²²

Cabe mencionar la absoluta contraindicación de administrar la isotretinoína en mujeres jóvenes sin anticoncepción hormonal por el peligro inminente de malformaciones fetales, así como también en mujeres que se encuentren en el periodo de lactancia.²²

Dentro del grupo de tratamientos estudiados recientemente también se encuentra la ciclosporina.²⁹

Quirúrgico

Existen pocos reportes de mejoría sintomática y cosmética en la queratosis folicular mediante procedimientos quirúrgicos, se incluyen dos pacientes en quienes se utilizó la electrocirugía.^{30, 31}

Recientemente han reportado el éxito de la mamoplastía de reducción en mujeres con enfermedad de Darier inflamatoria severa en regiones inframamarias.³²

Otros tratamientos

Otro tratamiento poco estudiado y aparentemente efectivo es el uso del láser Yag que remueve de manera efectiva las lesiones características de esta enfermedad, sobre todo en casos resistentes a los tratamientos de primera elección.³³

Algunos consejos útiles para el paciente incluyen los siguientes: el uso de filtros solares, evitar en la medida de lo posible la luz solar y utilizar ropa de algodón, ya que estas medidas ayudan a prevenir la exacerbación de la enfermedad de Darier.¹⁰

Complicaciones y pronóstico

Dentro de las complicaciones que puede causar la enfermedad de Darier se encuentran las leves y las graves. Las primeras constituyen sólo una susceptibilidad ligeramente mayor al resto de la población de presentar infecciones cutáneas por el virus del herpes simple, poxvirus y algunas bacterias. Mientras que las segundas incluyen su indiscutible asociación con padecimientos como retinitis pigmentosa, quistes óseos, agenesia renal, agenesia testicular y enfermedad tiroidea autoinmune.¹⁰

Se ha descrito que un tercio de los pacientes refiere mejoría con la edad, otro tercio refiere empeoramiento de las lesiones y el tercio restante no refiere cambios.⁹

A pesar de que el curso de la enfermedad de Darier fluctúa en el tiempo, ésta es una enfermedad crónica y no curable que como tal debe explicársele al paciente.

Aunque la esperanza de vida de estos pacientes es similar a la de la población general, la enfermedad de Darier, al ser un padecimiento crónico, indiscutiblemente merma la calidad de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. *Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease.* Mol Psychiatry 2002; 7 (4): 424-427
2. Ruiz-Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada AC, Jiménez Cortés MC, Díez García F. *Unilateral type 1 segmental Darier disease.* An Pediatr (Barc) 2004 Jan; 60 (1): 92-94
3. Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B et al. *ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes.* Hum Mol Genet 1999 Sep; 8 (9): 1631-1637
4. Jacobsen NJ, Franks EK, Elvidge G, Jones I, McCandless F, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N. *Exclusion of the Darier's disease gene, ATP2A2, as a common susceptibility gene for bipolar disorder.* Mol Psychiatry 2001 Jan; 6 (1): 92-97
5. O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. *Localized Darier Disease: Implications for genetic studies.* Arch Dermatol 1997; 133: 1134-1138
6. Kreibich K. *Zum Wesen der Psoriasis Darier.* Arch Dermatol Syphilol 1906; 80: 367
7. Sakuntabhai A, Ruiz Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S et al. *Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease.* Nat Genet 1999; 21: 271-277
8. Ruiz Pérez VL, Carter SA, Healy E, Todd C, Rees JL, Steiljen PM et al. *ATP2A2 mutations in Darier's disease. Variant cutaneous phenotypes associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class.* Hum Mol Genet 1999; 8: 1621-1630
9. Itin PH, Happle R. *Darier disease with paired segmental manifestation of either excessive or absent involvement. A further step in the concept of twin spotting.* Dermatology 2002; 205: 344-347
10. Burge SM, Wilkinson JD. *Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients.* J Am Acad Dermatol 1992 Jul; 27 (1): 40-50
11. Jorg B, Erhard H, Rutten A. *A hemorrhagic acral form of dyskeratosis follicularis Darier.* Hautarzt 2000 Nov; 51 (11): 857-861
12. Zaias N, Ackerman AB. *The nail in Darier-White disease.* Arch Dermatol 1973 Feb; 107 (2): 193-199.
13. Rogers RS 3rd, Bekic M. *Diseases of the lips.* Semin Cutan Med Surg 1997 Dec; 16 (4): 328-336
14. Donatsky O, Roed-Petersen B. *Mouth mucosal changes in 2 patients with dyskeratosis follicularis (Darier).* Tandlaegebladet 1970 Nov; 74 (11): 1233-1242
15. Otley CC, Momtaz K. *Induction of Darier-White disease with UVB radiation in a clinically photo-insensitive patient.* J Am Acad Dermatol 1996 May; 34 (5 Pt 2): 931-934
16. Plantin P, Le Noac'h E, Leroy JP, Gourcuff H. *Localized recurrent light-induced Darier disease following Blaschko lines.* Ann Dermatol Venereol 1994; 121 (5): 393-395

17. Maj J, Cislo M, Wasik-Kuprianowicz A, Plomer-Niezdoda E. *Darier disease-type 1*. Pol Merkuriusz Lek 2004 Jun; 16 (96): 568-570
18. Boente M del C, Frontini M del V, Primc NB, Asial RA. *Linear Darier disease in two siblings. An example of loss of heterozygosity*. Ann Dermatol Venereol 2004 Aug-Sep; 131 (8-9): 805-809
19. 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): 254-257
20. Arin MJ, Longley MA, Wang XJ, Roop DR. *Focal activation of a mutant allele defines the role of stem cells in mosaic skin disorders*. J Cell Biol 2000; 152: 645-649
21. Mazereeuw-Hautier J, Thibaut I, Bonafé JL. *Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: A rare histopathologic feature*. J Cutan Pathol 2002; 29: 52-54
22. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG et al. *Isotretinoin treatment of Darier's disease*. J Am Acad Dermatol 1982 Apr; 6 (4 Pt 2 Suppl): 721-726
23. Zamora Martín E, Martín Moreno L, De Castro Torres A, Barat Cascante A. *Localized Darier's disease. Topical treatment with retinoic acid*. Med Cutan Ibero Lat Am 1988; 16: 161-163
24. Micali G, Nasca MR. *Tazarotene gel in childhood Darier disease*. Pediatr Dermatol 1999 May-Jun; 16 (3): 243-244
25. Burkhart CG, Burkhart CN. *Tazarotene gel for Darier's disease*. J Am Acad Dermatol 1998 Jun; 38 (6 Pt 1): 1001-1002
26. Brecher AR, Orlow SJ. *Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents*. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (2): 171-182
27. Espy PD, Stone S, Jolly HW Jr. *Hormonal dependency in Darier disease*. Cutis 1976 Feb; 17 (2): 315-320
28. Oostenbrink JH, Cohen EB, Steijlen PM, van de Kerkhof PC. *Oral contraceptives in the treatment of Darier-White disease a case report and review of the literature*. Clin Exp Dermatol 1996 Nov; 21 (6): 442-444
29. Martini P, Peonia G, Benedetti A, Lorenzi S. *Darier-White syndrome and cyclosporin*. Dermatology 1995; 190 (2): 174-175
30. Toombs EL, Peck GL. *Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease*. J Dermatol Surg Oncol 1989 Dec; 15 (12): 1277-1280
31. Wheeland RG, Gilmore WA. *The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease*. J Dermatol Surg Oncol 1985 Apr; 11 (4): 420-423
32. Cohen PR. *Darier disease: sustained improvement following reduction mammoplasty*. Cutis 2003 Aug; 72 (2): 124-126
33. Beier C, Kaufmann R. *Efficacy of Erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease*. Arch Dermatol 1999 Apr; 135 (4): 423-427