INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

ENFERMEDAD DE DARIER – WHITE CLÁSICA Y LINEAL

DARIER WHITE´ S DISEASE CLASSIC AND LINEAL

C B KOCH *

SUMMARY Through this work the authors reviewed the literature about traditional genodermatosis, which includes a journey through history, epidemiology and pathophysiology from the privacy of genetic, biochemical processes through today. The clinic is reviewed exhaustively and is applied my personal experience, in developmental and therapeutic aspects.

KEY WORDS: diskeratosis follicularis, Darier´s disease.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 142-151.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Darier-White, también llamada queratosis folicular, fue descripta por primera vez por Morrow en 1886 y años más tarde independientemente por Darier y White.

Es una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Se presenta en todas las razas, con igual afectación en ambos sexos. Su prevalencia varía de 1 a 50.000 a 1 en 100.000 y generalmente comienza antes de la tercera década de la vida. [1]

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por pápulas queratósicas, distribuidas predominantemente en áreas seborreicas del cuerpo, queratosis punctata palmoplantar (pits) y distrofia ungueal característica.

Existe una forma generalizada, que es la más común y una variedad localizada. Esta última se presenta en aproximadamente el 10 % de los casos y está representada por una erupción de pápulas parduscas, queratósicas, que siguen las líneas de Blaschko.

El objetivo de este trabajo es ilustrar el hecho de que ambas patologías se originan por mutaciones del mismo gen.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Darier-White es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, rara. Se caracteriza por una queratinización prematura, anormal y por pérdida de adhesión epidérmica con acantólisis. Su prevalencia aproximada es de 1 en 100.000 habitantes en Escandinavia y 1 en 55.000 en Inglaterra. No está presente al nacer sino que se presenta después de los 10 años de edad, usualmente antes de la pubertad, pero antes

* Médica Concurrente. Servicio de Dermatología. Hospital Francisco J. Muñiz.
Jefa de Unidad Dermatología: Dra. Liliana Olivares.
Hospital Francisco J. Muñiz. Uspallata 2272 (1282). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

e-mail: betumko@hotmail.com

ISSN 0325-2787
ISSN ON-LINE 1851-300X

de la tercera o cuarta décadas de la vida. Se presenta en todas las razas y tiene una frecuencia igual en ambos sexos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Darier y White comunicaron la enfermedad en 1989. Inicialmente se sugirió que la célula disqueratósica representaba un microorganismo, pero esta idea fue pronto abandonada, cuando White reconoció el origen genético de la enfermedad, al advertir la patología en una madre y su hija.

Es un trastorno autosómico dominante, con frecuentes mutaciones nuevas y una penetrancia elevada, superior al 95%.

Existe una variedad localizada, zosteriforme, descripta por primera vez por Kreibich en 1906, que refleja un mosaicismo genético

La patogenia exacta es un enigma a pesar que la evidencia concluye, en que la causa se debe a mutaciones en el gen ATP2A2, localizado en el brazo largo del cromosoma 12, dentro de la región 12q23-24.1. Este gen codifica una ATPasa (SERCA2) responsable de la regulación de las señales calcio dependientes. [2]

La alteración de esta enzima produce un desequilibrio de las concentraciones de calcio, en el citoplasma y en otras organelas intracelulares; sin embargo, no está definido aún cómo la pérdida de función de la SERCA2 causa la enfermedad. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de esta bomba, interfiere con la formación de uniones intercelulares y la adhesión celular.

Tres teorías intentan explicar la causa de las alteraciones en la cohesión celular:

1) alteraciones en la concentración de calcio en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, pueden afectar el procesamiento de proteínas;
2) los cambios en la concentración citosólica de calcio, pueden conducir a un error en la lectura genética;
3) las alteraciones en el metabolismo de calcio pueden tener una influencia en otras moléculas, como la proteína quinasa C, la que lleva a la formación aberrante de proteínas de la unión celular.

Se han publicado en los últimos 20 años trabajos sobre la importancia del rol del calcio, en el funcionamiento de los queratinocitos. En presencia de bajas concentraciones, se observa una proliferación de queratinocitos pero sin diferenciación; en contraposición, en concentraciones extracelulares elevadas de calcio, se observa una disminución de la proliferación de queratinocitos y una mayor diferenciación de los mismos. El calcio además desempeña un rol integral en la modulación de la adhesión célula-célula, mediante la familia de las caderinas que forman parte de las moléculas de adhesión. Finalmente, es importante en la activación de enzimas esenciales para la queratinización, como la transglutaminasa epidérmica.

Setoyama y cols estudiaron las desmoplaquinas I y II en varias dermatosis acantolíticas y concluyeron que estos importantes componentes están preservados en el pénfigo, pero disueltos en la EDW [3].

Se ha demostrado igualmente que la enfermedad de Darier lineal, constituye un mosaicismo con mutación en el gen ATP2A2. Basándose en la alteración genética que expresan, se reconocen dos tipos de enfermedad de Darier lineal. Fenotípicamente la tipo 1, que corresponde a un mosaicismo poszigótico, se presenta con una distribución lineal sin antecedentes familiares ni otras manifestaciones de la enfermedad. La tipo 2, se caracteriza por una distribución difusa combinada con formas segmentarias o lineales, resultado de la pérdida de heterozigosidad en el gen que codifica la bomba de calcio, en la zona de piel más intensamente afectada.[4]

CLÍNICA

Esta enfermedad afecta piel, faneras y ocasionalmente mucosas.

Examen físico

- Piel: erupción simétrica de pápulas inicialmente rosadas, color piel normal, que pronto se cubren de una costra amarillenta o pardusca, hiperqueratósicas, ásperas al tacto. Cuando esta es extraída, puede observarse una abertura semejante a un poro o una hendidura. Están distribuidas en áreas seborreicas, principalmente en cuero cabelludo y tronco aunque también en orejas, pliegues (inguinales, axilares, nasolabiales, submamarios) y

Fig 1: paciente femenina de 63 años de edad, portadora de enfermedad Darier-White generalizada.

Fig 2: a mayor detalle: pápulas queratósicas que se agminan formando una gran placa eritematosa, a nivel de cuello y V del escote.

Fig 3: las mismas lesiones a nivel de dorso de cuello.

frente. Las pápulas pueden agminarse formando grandes placas cubiertas de masas hiperqueratósicas, verrugosas, que adquieren olor fétido especialmente en las áreas intertriginosas debido a la infección bacteriana.[5]

La mayoría de los pacientes presentan hoyuelos o pápulas queratósicas en palmas y plantas; en algunos casos se observan en dorso de manos y pies pápulas queratósicas, que se asemejan a las de la Acroqueratosis verruciforme de Hopf.

En un 10%, la enfermedad de Darier se presenta de forma localizada lineal, siguiendo las líneas de Blaschko. La edad de inicio es aproximadamente a los 30-40 años; clínicamente se presenta como pápulas pardovioláceas agrupadas en forma lineal, zosteriforme. [6,7]

- Faneras: en las uñas las alteraciones distintivas son: las bandas longitudinales blancas y rojas, la fragilidad ungueal con ruptura en su porción distal, mostrando muescas características en forma de V y engrosamiento subungular. El pelo es normal, aunque el cuero cabelludo con frecuencia está cubierto por escamas gruesas, grasosas y costras. Se ha observado alopecia permanente si la afección es extensa, pero es excepcional.

- Mucosas: el primer reporte de manifestaciones orales fue descrito por Reenstierna en 1917. [6,7]

Las lesiones son usualmente asintomáticas y resultan un hallazgo al examen odontológico.

Se presentan como múltiples pápulas firmes, de color piel normal o rojizas "lesiones en empedrado" con una depresión central, pudiendo coalescer formando costras que pueden ulcerarse. Afectan primariamente al paladar duro, a la mucosa alveolar y secundariamente la mucosa oral y la lengua.

El compromiso ocular es relativamente infrecuente. La mayoría de los pacientes afectados tienen síndrome de ojo seco con y sin Síndrome de Sjögren[6] .

- Síntomas: es frecuente el prurito, lo presentan el 80% de los pacientes pudiendo ser intratable. El dolor es inusual, pero puede presentarse cuando se producen fisuras de lesiones hipertróficas flexurales. También en estos casos se puede sentir el olor fétido de las lesiones sobreinfectadas.

FACTORES DESENCADENANTES Y AGRAVANTES

Esta enfermedad empeora durante el verano y esto ocurre porque el calor, la humedad, el sudor, la RUV exacerban las lesiones, como así también lo hacen los traumatismos y el stress.

Las hormonas sexuales podrían influir en la actividad de la enfermedad, debido a que varias pacientes referían cambios durante la menstruación, embarazo y menopausia. Se han descrito además, exacerbaciones perimenstruales. Avala esta hipótesis el hecho en que esta enfermedad a menudo comienza en la pubertad.

Existe predisposición a enfermedades bacterianas, fúngicas o virales que también exacerban la enfermedad, pero no se ha demostrado ninguna alteración inmunológica consistente. La sobreinfección más frecuente es la bacteriana, más raras las virales y fúngicas. Esta predisposición a complicaciones infecciosas ocurre tanto en la actividad, como en la remisión de la enfermedad; en el caso de las virosis (herpes simple [1], varicela zoster y poxvirus) la clínica atípica retrasa el diagnóstico posponiendo el tratamiento adecuado.

Hay un incremento en la susceptibilidad a la erupción variceliforme de Kaposi; esto ocasionalmente puede complicar el curso de esta enfermedad crónica [2].

Además algunos fármacos como el litio podrían precipitar la enfermedad.[3]

ASOCIACIONES

En algunas ocasiones se han encontrado asociaciones con: obstrucción de glándulas salivales [4], agenesia renal y testicular, quistes óseos y trastornos neuropsiquiátricos (desórdenes afectivos bipolares, esquizofrenia, psicosis y tendencias suicidas). Además queratodermia circunscripta plantar, múltiples quistes epidérmicos, hiperqueratosis palmoplantar filiforme, dermatofibroma protuberans, verrugas múltiples, cutis verticis gyrata, Hansen borderline y ginecomastia bilateral.

La ocurrencia concomitante en asociación con la enfermedad de Darier podría ser más que una mera coincidencia.

Fig 4: lesiones similares a nivel de pliegues inguinales.

Fig 5: hoyuelos palmares.

El gen defectuoso en la EDW codifica para SERCA-2, una calcio ATPasa que es expresada en muchos tejidos. La amplia expresión de SERCA-2 podría sugerir que las mutaciones de ATP2A2 causarían enfermedad multisistémica. Afortunadamente no hay manifestaciones extracutáneas consistentes. No hay evidencia de alteraciones funcionales cardíacas u otros defectos, indicando esto que la piel es sensible a los defectos funcionales de la SERCA-2, a lo que otros sistemas parecerían inmunes. Sin embargo, reportes aislados han registrado el compromiso óseo y de otros sistemas, como insuficiencia renal crónica, cataratas, opacidad corneal y otras.

La ocurrencia de malignidad es inusual y no han sido reportadas, excepto en instancias aisladas.[5]

DIAGNÓSTICO Y PATOLOGÍA

El diagnóstico se lleva a cabo basándo-

Fig 6: lesiones en lengua.

Fig 7: alteraciones ungueales.

se en los antecedentes familiares, la clínica y la histopatología.

Esta última está representada por queratinización anormal, prematura, pérdida de adhesión epidérmica con acantólisis y hendiduras (lagunas) suprabasales, como así también por la presencia de células disqueratósicas eosinófilas en la capa espinosa (cuerpos redondos) y en el estrato córneo (granos). En la epidermis es frecuente observar hiperqueratosis y sobrecrecimiento papilar.

Los estudios de microscopía electrónica revelan vacuolización de células basales, disminución del número de desmosomas en el borde lateral de las células basales, separación de los tonofilamentos de su inserción en la membrana celular y amplios agregados circulares alrededor de los núcleos. Los cuerpos redondos contienen múltiples cuerpos lamelares simulando células apoptóticas. Esto sugeriría que la EDW no es un desorden de la queratinización, sino una disrupción de la unión desmosómica,

resultando en los problemas de adhesión celular en las células acantolíticas y distinguiéndose de la enfermedad de Hailey-Hailey.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Entre los diagnósticos diferenciales de la variante clásica cabe mencionar:

- Dermatitis seborreica: dermatosis crónica muy frecuente, caracterizada por zonas de enrojecimiento y descamación en regiones donde las glándulas sebáceas son más activas, como en la región preesternal y pliegues, al igual que el Darier. Se inicia mayoritariamente entre los 20 y 50 años, gradualmente. El prurito es variable y a menudo aumenta con la sudoración, mejorando en verano y rebrotando en otoño. Se dice que *Malassezia furfur* interviene en la patogenia.
- Enfermedad de Grover: dermatosis acantolítica transitoria que afecta personas de edad media y ancianos, más frecuente en varones. También es pruriginosa y desencadenada por el sol, la sudoración y otros. Aparece en forma de brotes, especialmente en tronco, con lesiones papulosas o pápulovesiculosas y erosiones, al tacto lisas o verrugosas.
- Pénfigo familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey): genodermatosis hereditaria dominante, rara. Se presenta también en pliegues inguinales, axilares, submamarios, con lesiones eritemato-erosivas, pudiendo aparecer costras. La colonización de las lesiones, en particular por *Staphylococcus aureus,* desencadena una mayor acantólisis manteniendo el proceso patológico.
- Pénfigo foliáceo: se caracteriza por erosiones costrosas, descamativas, habitualmente sobre una base eritematosa de distribución seborreica. Las lesiones primarias son pequeñas ampollas fláccidas.

Y entre los diagnósticos diferenciales de la variedad lineal, destacamos los siguientes:

- Nevil: si bien puede aparecer en adultos, generalmente lo hace a edades más tempranas. El prurito es constante e intenso, a diferencia del Darier que lo presenta luego de la exposición solar. En la histología, la disqueratosis epidérmica puede ser un hallazgo; en cambio se encuentra en forma constante en la EDW. Importante en formas localizadas junto con las que siguen.
- Liquen plano lineal: la diferencia es histológica. En el liquen hay hiperqueratosis con aumento de la granulosa, acantosis irregular, degeneración colicuativa de la capa basal e infiltrados mononucleares en banda, que comprimen la epidermis. En la unión dermoepidérmica se encuentran queratinocitos degenerados (cuerpos coloides o de Civatte). La inmunofluorescencia directa revela grandes depósitos de fibrina en la unión e IgM y con menos frecuencia IgA, IgG y C3 en los cuerpos coloides.
- Liquen estriado: la diferencia también es histológica.
- Psoriasis lineal: en general no presenta prurito y también hay diferencias histológicas.
- Enfermedad de Grover lineal: los casos publicados han aparecido de forma súbita tras un cuadro febril y en edades tardías.
- Blaschkitis por fármacos: erupción inflamatoria adquirida. Se ha reportado un caso gatillado por metronidazol[6].

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Su curso es crónico, caracterizado por remisiones y recaídas. La severidad y las fluctuaciones son impredecibles. Ya mencionamos anteriormente los factores agravantes; también puede empeorar con la edad y las emociones.

Las consecuencias en la EDW, ya que se trata de una dermatosis benigna, están más asociadas con la cosmética y estética que con lo funcional. Sin embargo, dependiendo de la severidad y áreas afectadas, esto no siempre es así.

El primer paso en la terapéutica es identificar y abolir los factores agravantes. Se deben indicar medidas generales como buena higiene personal, emolientes pos baño, uso de ropa de algodón, protectores solares para evitar las exacerbaciones inducidas por UV, evitar la fricción y el frotamiento. Además se debe controlar el prurito mediante administración de antihistamínicos.

Para los casos leves y/o localizados, el tratamiento suele limitarse a medidas tópicas. Los tratamientos principalmente indicados han sido los retinoides tópicos (isotretinoina [7] en gel, tretinoina crema o gel de tazarotene) reduciendo la hiperqueratosis después de no más de tres meses. La irritación causante limita su uso, por eso el paciente debe usar

emolientes. Inicialmente deben aplicarse en días alternos y aumentarse la frecuencia de uso en forma gradual. Los corticoides tópicos de mediana a alta potencia deberían agregarse al tratamiento con retinoides, para reducir el eritema y prurito que producen estos últimos.

Recientemente se ha obtenido buen resultado con adapalene al 0,1%, por ser un modulador de la diferenciación celular de la queratinización y de la inflamación.[8]

Otras modalidades terapéuticas locales incluyen calcipotriol, 5-FU, dermabrasión y abrasión con láser.

Hemos empleado 5-FU al 1% en crema base en un caso con aplicación diaria. Se lo controló por un período de cuatro meses, cada dos semanas el primer mes y luego mensualmente. La medicación fue bien tolerada en todos los pacientes, mostrando objetivamente a las cuatro semanas una disminución de la inflamación. [15]

En cuanto a los tratamientos con láser, los pocos artículos publicados tratan sólo con láser ablativo. El riesgo de cicatriz e hiperpigmentación permanente, son problemas potenciales de los procedimientos ablativos (tales como láser de dióxido de carbono, erbium: YAG láser, dermabrasión o electrocirugía). Además la ablación de la profundidad suficiente pareciera ser crucial, ya que los tratamientos superficiales terminan en recaídas tempranas. Consecuentemente, para un tratamiento exitoso, está recomendada la ablación hasta la dermis papilar. [16]

Roos y col han reportado un caso comparando tratamiento con láser de CO2 y dye láser. [17,18] Presentaron una paciente que padecía enfermedad de Darier, localizada en región inframamaria y trataron un área de 2 x 2 cm^2 con dye láser y otro sitio de iguales medidas con láser de dióxido. Después de cuatro semanas, en la región tratada con láser de CO^2 hubo recurrencia de lesiones, notando una importante mejoría en el área con dye láser. Cuando la paciente fue vista a los nueve meses, el sitio tratado todavía persistía sin recurrencia. Entonces se trató el área entera con dye láser. A las ocho semanas, la evaluación reveló áreas residuales discretas de pápulas individuales foliculares. El seguimiento a los quince meses no mostró cambios ni recurrencias.

El mecanismo primario de acción del dye láser es la fototermólisis selectiva. Además parecería estar relacionado con un mecanismo que todavía no se conoce bien, como es la inmunomodulación. [17,18]

En los casos severos indicamos retinoides orales (isotretinoina y acitretina), con la conocida buena respuesta. Estos reducen la hiperqueratosis y podrían controlar el mal olor que emana de las lesiones; el inconveniente es que son teratogénicos. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazarse durante el tratamiento, por dos años posteriores al finalizar con acitretín y por un mes después de interrumpir la isotretinoina. La mayoría de los pacientes toleran una dosis de 0,6 mg/kg/día de acitretina, pero es razonable comenzar con 10-25 mg/día e incrementarla gradualmente. [15] Se puede tardar entre dos a tres meses hasta obtener el efecto máximo. Para las mujeres jóvenes está recomendamos la isotretinoina, en dosis de 0,5-1 mg/kg/día, debido a que el embarazo debe evitarse solo por un mes posterior a la interrupción del tratamiento. Los retinoides orales podrían ser más efectivos en combinación con retinoides tópicos. Algunos pacientes solo requieren este tratamiento, para prevenir exacerbaciones en el verano.

Los efectos adversos dosis dependiente son comunes en los pacientes que reciben retinoides orales, incluyendo sequedad de mucosas, epistaxis, piel frágil por el adelgazamiento de la misma y prurito. Durante el tratamiento deben monitorearse colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas. [15]

Los antibióticos orales, prescriptos en una baja dosis, podrían prevenir infecciones secundarias y los anticonceptivos orales [9] exacerbaciones premenstruales.

En un reporte reciente, el tratamiento con radioterapia realizado a un paciente portador de Darier por presentar un carcinoma bronquial, blanqueó las lesiones después de un agravamiento inicial [10].

Se comenta la indicación de Ciclosporina en casos muy esquematizados [19] pero nosotros preferimos terapia tópica refrescante, mismo asociado a esteroides tópicos e inicio precoz de retinoides orales.

El Diltiazem ha sido útil según Lorentzen [20] y los contraceptivos orales pueden tener su espacio en la terapia del Darier. [21]

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Darier-White es una genodermatosis autosómica dominante, con frecuentes mutaciones nuevas y una penetrancia superior al 95%. Se caracteriza por una queratinización prematura, anormal y por

pérdida de la adherencia epidérmica con acantolisis. Es crónica, insidiosa, persistiendo generalmente toda la vida. La mayoría de los pacientes no tienen otros problemas médicos.

A pesar que los tratamientos tópicos tienen beneficios limitados, los emolientes tienen un rol importantísimo en nuestra experiencia. Los retinoides orales constituyen al momento el tratamiento más efectivo, pero muchos pacientes prefieren la enfermedad que sus efectos adversos.

No hay referencias de pacientes que presenten la variedad localizada, transmitida por familiares con enfermedad generalizada, pero debido a que las células gonadales pueden estar comprometidas por la mutación, es posible la transmisión a futuras generaciones.

Por lo tanto, sabiendo ahora que la causa de la enfermedad de Darier se produce por una mutación genética, existe una real posibilidad de un tratamiento más efectivo, debiendo realizarse consejo genético a todos los pacientes con dicha enfermedad, tanto en su variedad generalizada como localizada.

GLOSARIO

EDW: enfermedad de Darier- White.
ATP: adenicina trifosfato.
SERCA-2: isoforma 2 de la calcio ATPasa sarcoreticuloendoplásmica.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
RUV: radiación ultravioleta.
IgM: Inmunoglobulina M.
IgA: Inmunoglobulina A.
IgG: Inmunoglobulina G.
C3: fracción 3 del Complemento.
5-FU: 5 fluoracilo.

RESUMEN

A través de este trabajo se efectúa una revisión bibliográfica acerca de esta tradicional genodermatosis, que comprende un recorrido a través de la historia, epidemiología y fisiopatología desde la intimidad de la genética, pasando por los procesos bioquímicos actuales.

Se repasa la clínica en forma exhaustiva, donde se aplica mi experiencia personal en aspectos evolutivos y terapéuticos.

PALABRAS CLAVE

Disqueratosis folicular, enfermedad de Darier.

REFERENCIAS

1) Burge SM y Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. J Am Acad Dermatol 1992; 27 (1): 40-50.
2) Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, Smith M, Munro CS, O'Donovan M, Craddock N, Kucherlapati R, Rees JL, Owen M, Lathrop GM, Monaco AP, Strachan T y Hovnanian A. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca2+ pump, cause Darier disease. Nat Genet 1999; 21 (3): 271-277.
3) Setoyama M, Choi KC, Hashimoto K y col. Desmoplakin I and II in acantholytic dermatoses: preservation in pemphigus erythematosus and dissolution in Hailey-Hailey's disease and Darier's disease.
4) Szigeti R y Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. J Invest Dermatol 2006; 126 (11): 2370-2376.
5) Sanderson EA, Killoran CE, Pedvis-Leftick A y Wilkel CS. Localized Darier's disease in a Blaschkoid distribution: two cases of phenotypic mosaicism and a review of mosaic Darier's disease. J Dermatol 2007; 34 (11): 761-764.
6) Sehgal VN y Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. Int J Dermatol 2005; 44 (3): 184-192.
7) Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A y Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lesions from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. Br J Dermatol 2004; 150 (5): 821-828.
8) Prindiville DE y Stern D. Oral manifestations of Darier's disease. J Oral Surg 1976; 34 (11):1001-1006.
9) Cardoso CL, Freitas P, Taveira LA y Consolaro A. Darier´s disease: case report with oral manifestations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11 (5): E404-406.
10) Mielke J, Grüb M, Besch D y Schlote T. Recurrent corneal ulcerations with perforation in keratosis follicularis (Darier-White disease). Br J Ophthalmol 2002; 86 (10): 1192-1193.