

**BC/21872**  
**IB/81387**

**EDWAL DE FREITAS**

**LESÕES DA CÓRNEA NA DOENÇA DE  
DARIER-WHITE:  
FREQUÊNCIA E IMPLICAÇÕES GENÉTICAS E  
CLÍNICAS**

**TESE APRESENTADA À FACULDADE  
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS.**

**Campinas - SP  
1994**

T/UNICAMP  
F884<sub>L</sub>



51389

EDWAL DE FREITAS

**LESÕES DA CÓRNEA NA DOENÇA DE DARIER-WHITE:  
FREQUÊNCIA E IMPLICAÇÕES GENÉTICAS E CLÍNICAS**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. LUÍS ALBERTO MAGNA

este exemplar corresponde à redação final da tese defendida pelo(a) candidato(a) <i>Edwal de Freitas</i>
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas - SP

1994

UNIDADE	IB
N.º ORÇAMA:º	T/UNICAMP
	F 884 L
V.	Ex.
TUMBO B.º	21.872
PROJ.	286/94
C	<input type="checkbox"/>
U	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO CR\$	15.000,00
DATA	10/06/94
DE	CFD

em-00057985-6

**DEDICATÓRIA**

---

Aos meus pais Antenor (*in memoriam*) e Alzira,  
pelo exemplo de vida e trabalho.

À minha querida esposa, companheira e colaboradora,  
pelo amor, dedicação e carinho.

Aos meus filhos Lisandra, Edwal, Newton César e André Ricardo,  
motivação de vida e estímulo.

Ao meu genro Robert, que considero como filho,  
pelo carinho e atenção.

**AGRADECIMENTOS**

---

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Luís Alberto Magna, cujas lições guiaram meus primeiros passos nesta Universidade, a quem devo ensinamentos fora do período normal de trabalho, em seu próprio lar, deixando o repouso de lado para orientação deste trabalho, expresso minha imensa e profunda gratidão.

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, amigo, mestre, irmão e companheiro nas horas mais difíceis da minha vida, a quem devo o estímulo para este trabalho, e várias correções do texto, quero externar o meu grande reconhecimento.

Ao amigo e colega Dr. Roberto Caldato responsável direto pela execução dos exames da córnea de quase todos os pacientes e parentes próximos, cuja colaboração foi decisiva para elaboração desta tese, expresso a minha gratidão.

Ao grande amigo e irmão Prof. Dr. Walter Pinto Júnior, duro nas cobranças do trabalho, a quem devo milhares de gentilezas e orientação científica, agradeço profundamente.

À Prof. Dra. Maria Letícia Cintra, exemplo de sabedoria e humildade, responsável pelo exame histopatológico de alguns pacientes e fotografia das lâminas, meu profundo agradecimento.

À Dra. Carla Renata de Barros pela atenção e disponibilidade, fotografando a córnea de vários pacientes, meus agradecimentos.

Ao Dr. João P. Nogueira Neto, pela oportunidade e orientação que me deu, para iniciar os estudos e aprendizado da Dermatologia.

À minha esposa Marilene, pela decisiva contribuição na redação dos textos e incentivo constante, sou eternamente grato.

À Camila Delfino dos Santos e aos seus pais maravilhosos, que me motivaram a iniciar este trabalho de tese, meus afetuosos agradecimentos.

Aos residentes do Hospital Mário Gatti e da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Puccamp, pela procura nos fichários, localização e fornecimento de endereços de pacientes que me motivaram a iniciar o trabalho de tese, o meu muito obrigado.

Agradeço aos docentes e monitores da Faculdade de Ciências Médicas da Puccamp, que colaboraram para a realização deste trabalho.

À Maria Cláudia Furlan Hudorovic, meus agradecimentos pela reconhecida e constante presteza em todo trabalho de secretaria que precisei.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese, agradeço imensamente.

**RESUMO**

---

A doença de Darier-White é uma moléstia genética com padrão de herança dominante, completa penetrância e expressividade variável caracterizada pela presença de pápulas hiperkeratóticas foliculares e perifoliculares em várias regiões do corpo podendo, eventualmente, estar associada a manifestações sistêmicas.

No presente trabalho foi comentado a histopatologia, as formas clínicas da doença, sinais clínicos mais frequentes, dando ênfase para as manifestações oculares, particularmente as lesões de córnea, que apresentam características específicas na doença de Darier-White. Foram discutidas as alterações apresentadas na microscopia eletrônica e as proteínas desmosomais e proteases envolvidas nas quebras das ligações intercelulares e as possíveis causas dos distúrbios do mecanismo de adesão celular para poder estabelecer a patogênese dessa disqueratose.

O principal objetivo deste trabalho foi o de verificar a frequência com que as lesões de córnea ocorrem nos pacientes portadores dessa doença, e conseqüentemente, estabelecer sua importância no diagnóstico diferencial com outras disqueratoses.

Para atingir o objetivo que se pretendia foram examinados 19 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico da moléstia e examinadas as

córneas e determinada a acuidade visual dos mesmos e feita a análise de concordância dos sinais clínicos tomados 2 a 2.

Concluimos que, pela alta freqüência com que aparece as ditas lesões, o exame da córnea é de grande importância e mesmo imprescindível nos casos em que o histopatológico não é conclusivo e as formas clínicas e lesões não são exuberantes como nas formas localizadas da doença. Então, somente após esse exame, poderemos estabelecer um diagnóstico seguro, prever a evolução e fazer o aconselhamento genético.

**ÍNDICE**

---

I - HISTÓRICO	3
II - ASPECTOS GENÉTICOS	6
III - ASPECTOS CLÍNICOS	9
III.1 - GENERALIDADES	10
III.2 - FORMAS CLÍNICAS	12
III.3 - LOCALIZAÇÃO	16
IV - HISTOPATOLOGIA	24
V - MICROSCOPIA ELETRÔNICA	28
VI - IMUNO-HISTOQUÍMICA E ADESÃO CELULAR	31
VII - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	37
VIII - TRATAMENTO	39
IX - OBJETIVO	44
X - CASUÍSTICA E MÉTODO	46
XI - RESULTADOS	49
XII - DISCUSSÃO	54
XIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	58

**I - HISTÓRICO**

---

A doença de Darier-White, antes de receber essa designação, já foi denominada "acne sebácea cornificado hipertrófico" por Lutz e "ictiose sebácea" por Leber<sup>43</sup>. O próprio Darier deu-lhe o nome errôneo de "psorospermose folicular vegetante", pois supunha que os "corpos redondos" e "grãos" decorrentes dos processos disqueratósicos da epiderme eram parasitas da ordem dos esporozoários<sup>79</sup>.

Já na sua época, Darier foi contestado, entre outros, por Gaucher<sup>41</sup>, que afirmara: "Dans ces derniers temps Darier, croyant qu'elle était due à des parasites (psorospermies), avait décrit de nouveau cette affection sous le nom de psorospermose folliculaire végétant, denomination que doit être abandonnée, puisqu'elle repose sur une erreur... La nature parasitaire de ces corps ronds avait été très contestée surtout par Boeck (de Christiania) par Torok (de Budapest) et par moi-même".

Quase que simultaneamente a Darier, isto é, em 1889, o professor James C. White, primeiro catedrático de Dermatologia da Universidade de Harvard, descreveu com detalhes, no *Journal of Cutaneous and Genitourin Diseases* (cf. 99), um caso de ceratose (ictiose) folicular e, no ano seguinte, estabeleceu o caráter hereditário da doença<sup>43, 79</sup>. Contudo, assim como Darier,

White também teve uma parcela de erro, pois não levou em conta o processo disqueratósico para explicar as alterações cutâneas<sup>79</sup>.

Boeck estabeleceu os padrões dermatopatológicos da doença em 1881 e, em 1926, os estudos de Brunauer e Thambiah<sup>43</sup> mostraram que essa enfermidade também apresenta manifestações nas mucosas e nos ossos.

Apesar dos erros incluídos nas descrições de Darier e de White, a doença em questão tem, merecidamente, o nome desses dois cientistas, que a definiram como uma entidade clínica.

Aliás, na opinião do autor deste trabalho, parece profética a frase de White, em sua primeira publicação da doença<sup>99</sup>, na qual interroga "What disease do all these extraordinary and multiple manifestation represent?". De fato, foram descritas, posteriormente, manifestações extra-cutâneas, tais como a agenesia renal unilateral, hipoplasia gonadal, alterações do sistema nervoso etc.<sup>61, 82, 43</sup>.

Mais tarde, com os recursos da moderna tecnologia, foram feitos estudos da estrutura submicroscópica das alterações implicadas na disqueratose, nos quais se verificou o desligamento dos tonofilamentos dos desmosomos e a retração dos mesmos para a proximidade do núcleo celular<sup>58</sup>.

## **II - ASPECTOS GENÉTICOS**

---

Apesar de a doença de Darier-White estar bem definida clinicamente, a sua patogênese permanece desconhecida. Ela tem recorrência familiar<sup>8</sup> e o padrão de herança é autossômico dominante<sup>5, 82</sup>, com expressividade variável com a idade. Usualmente, porém, aparece na adolescência<sup>82</sup> ou antes dos dez anos<sup>79</sup>.

Não existem dados a respeito da prevalência desse caráter na maioria das populações. Entretanto, sabe-se que na Dinamarca essa enfermidade ocorre na frequência de 1:100.000<sup>8</sup>. Em Oxfordshire, Inglaterra<sup>101</sup>, 1:55.000. No nordeste da Inglaterra, Munro<sup>71</sup> refere uma prevalência de 1:36.000. O relato dos casos isolados são numerosos, sendo menos comuns os de casos familiares, por sinal com poucos indivíduos afetados e raras vezes se estendendo por mais de duas gerações. Embora isso aconteça, as ocorrências esporádicas, provavelmente são resultados de novas mutações ou de paternidade duvidosa e não de penetrância incompleta, pois a maioria dos indivíduos sem história familiar, quando reproduzem, transmitem esse caráter para os seus descendentes<sup>71</sup>. Nesse mesmo estudo realizado no nordeste da Inglaterra, com 75 casos analisados, somente onze eram esporádicos e o exame das famílias mostrou que a expressão do gene não saltava gerações<sup>20, 71</sup>.

Em adultos a penetrância é completa e a expressividade é variável, enquanto crianças menores de 5 anos geralmente não expressam o gene alterado. Crianças menores de 10 anos raramente manifestam o *rash* cutâneo e a expressão gênica é mostrada por alterações ungueais e depressões puntiformes palmares (*pits*) e, algumas vezes, por acroceratose verruciforme<sup>71</sup>.

As possibilidades matrimoniais dos pacientes é muito baixa, conforme assinalou Cockayne (cf. 7), por causa do próprio aspecto dos doentes nas formas graves e generalizadas e do odor que exalam, em consequência de infecções fúngicas e bacterianas<sup>79, 89, 8</sup>. O próprio White enfatizou o mau odor de seu paciente em sua primeira publicação datada de 1889<sup>99</sup>. Na opinião desse autor, esses últimos fatores seletivos citados tendem a desaparecer, principalmente nos países desenvolvidos, devido ao uso de antibióticos, modernos anti-fúngicos e retinóides sistêmicos (ver tratamento). Numa excelente revisão, Burge e Wilkinson não encontraram história de infertilidade, sendo que 88% das mulheres casadas e 83% dos homens casados tiveram filhos. Além disso, deve-se lembrar, nesses casos, a possibilidade de raras ocorrências de aplasia ou de hipoplasia gonadal<sup>61</sup> associadas à doença.

Outro aspecto interessante é o de que a interação de fatores genéticos e do ambiente é muito evidente, pois sua manifestação pode ser desencadeada por uma doença intercorrente, uso de medicamentos, gravidez e, na maioria das vezes, pela luz solar<sup>8, 43, 79, 4, 37</sup>. Alguns medicamentos podem exacerbar essa alteração cutânea, como o carbonato de lítio<sup>25, 67</sup>, que é conhecido como inibidor *in vitro* da adenil-ciclase e, talvez por esse mecanismo, incrementar a taxa de proliferação das células epidérmicas.

### **III - ASPECTOS CLÍNICOS**

---

### III.1 - GENERALIDADES

O início da doença de Darier-White raramente ocorre antes dos cinco anos de idade. Na maioria dos casos, as lesões aparecem, inicialmente, no fim da primeira década ou entre os dez e vinte anos de idade. Existem casos descritos cujas manifestações iniciais aconteceram após os trinta anos de idade<sup>79, 82</sup>.

A doença se inicia comumente no verão e, nos verões seguintes há exacerbação das lesões pré-existentes e aparecimentos de novas lesões<sup>79, 37, 82</sup>. A influência da exposição aos raios solares é tão marcante que existem casos descritos nos quais as lesões desaparecem completamente no inverno e reaparecem no verão seguinte<sup>7</sup>.

Baba e Yaoita<sup>4</sup> conseguiram reproduzir as lesões no inverno, ocasião em que o paciente não apresentava alterações na pele, incidindo raios ultra-violetas (UV) com comprimentos de onda na extensão do espectro da luz solar. Esses autores verificaram que as radiações UVB (comprimento de onda entre 290-320 nm) eram mais eficazes para produzir as lesões. Outro aspecto interessante é que eles alcançaram o mesmo resultado com doses de irradiação

abaixo daquelas necessárias para produzir eritema, isto é, doses não eritematosas.

Esse resultado conflita com estudos anteriores de Penrod<sup>4</sup> e Shelley e col. (cf. 9). Esses últimos puderam reproduzir as lesões com comprimentos de onda menores que 200 nm e, unicamente, após a produção de eritema. Penrod (cf. 4) acreditava que as lesões eram secundárias ao processo inflamatório de causas inespecíficas, pois produziu lesões semelhantes à doença de Darier-White com aplicação de fenol e cloreto de etila em área de pele sem alterações em um paciente afetado. Segundo esse autor, a radiação UV, era meramente um irritante que causava alterações na pele. Foi proposto, então, que a resposta à luz solar é um fenômeno isomórfico de Koebner<sup>9,43</sup>.

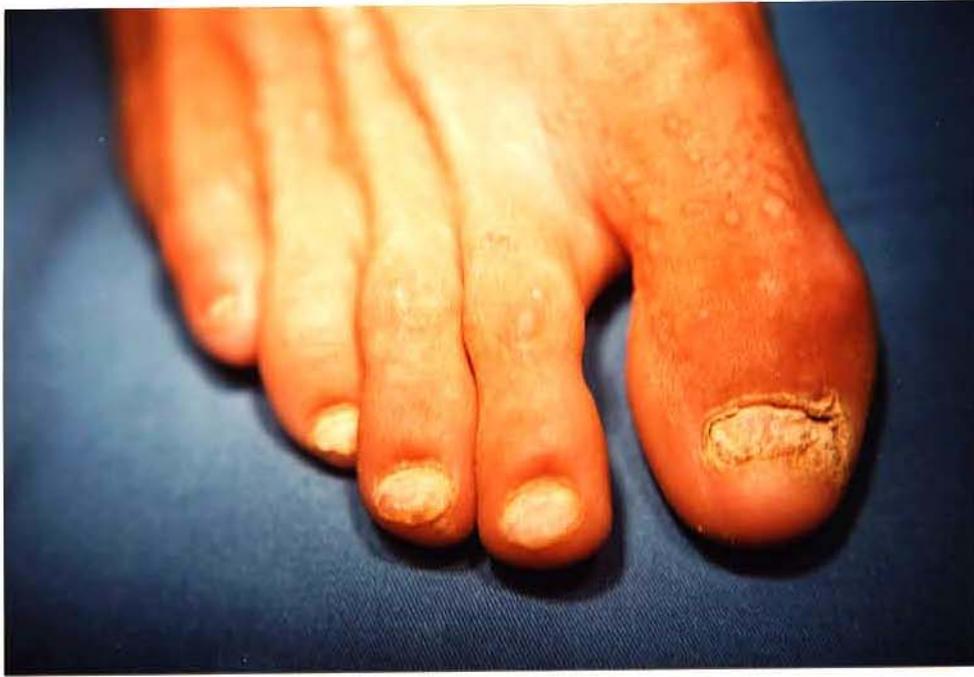
Ainda com respeito ao paciente estudado por Baba e Yaoita<sup>4</sup>, o autor deste trabalho sugere a criação do termo "expressividade reversível aparente" ou também, "expressividade sazonal aparente". Esses termos não só não conflitam, como dão subsídios a Herrmann (cf. 48) em sua redefinição dos termos expressividade e penetrância<sup>74</sup>, pois ele encara expressividade como a qualidade de expressão da informação genética num órgão, tecido, ou célula de um indivíduo e penetrância como a qualidade da expressão da informação genética num indivíduo como um todo. Essa expressividade reversível aparente poderia alterar a penetrância e a fenotrófia (penetrância ancestral) na análise de genealogias. O caso descrito por Fortier em 1979<sup>40</sup> reforça o conceito e se enquadra na definição de expressividade reversível.

Na análise das genealogias da doença de Darier-White teríamos muitas não-penetrâncias, pois segundo Opitz<sup>74</sup> a penetrância é pré-requisito para a expressividade.

Continuando a analisar os aspectos clínicos da doença de Darier-White, devemos enfatizar que as lesões (frequentemente as hipertróficas) costumam estar infectadas por fungos, principalmente do gênero *Trychophitum* e bactérias, particularmente *S. aureus*, o que provoca exalação de mau cheiro<sup>5,8,79,89,86</sup>. Infecções virais também costumam estar associadas à doença de Darier-White<sup>79,37,43,39,89,95,86</sup>.

Alguns autores acham que as infecções fúngicas e bacterianas ocorrem devido às alterações na pele (disqueratose) que favorecem a penetração de microrganismos<sup>7, 48</sup>. Outros acreditam que a baixa imunidade dos pacientes também possa colaborar com a grande incidência de infecções<sup>39, 43, 79, 86</sup>. Muitas vezes há complicações virais como eczema *vaccinatum*<sup>83</sup> e eczema *herpeticum*<sup>23</sup>.

Há autores que acreditam existir um defeito sutil da imunidade mediada por células em alguns pacientes<sup>53</sup>. Esses aspectos serão discutidos neste trabalho no tópico referente ao tratamento.



**Fig. 01** Acroceratose verruciforme e infecção fúngica no halux. Paciente 04(M.A.P.).

A doença de Darier-White caracteriza-se clinicamente pela presença de pápulas ceratósicas foliculares ou fora da região do folículo, que, no início, têm a cor da pele<sup>39</sup>, tornando-se, com o tempo, amarelo-acinzentadas, escuras, podendo confluir, formando placas verrucosas pardacentas, as quais podem ser vegetantes ou hipertróficas<sup>5, 37</sup>.

### **III.2 - FORMAS CLÍNICAS**

As formas clínicas podem ser classificadas didaticamente em: hipertrófica, localizada, bolhosa, hemorrágica, despigmentação perifolicular e cornificada.

**HIPERTRÓFICA.** Costuma ocorrer nas dobras, onde geralmente se infecta por fungos, principalmente do gênero *Trichophitum*, e as lesões se tornam exsudativas exalando mau cheiro. Entretanto, essa forma pode ocorrer na face, no tórax e nos membros e são desfigurantes, levando muitas vezes o indivíduo à tentativa de suicídio<sup>32</sup>. Quando a forma hipertrófica ocorre somente nas dobras, fica difícil o diagnóstico diferencial com o pênfigo familiar benigno de Hailey-Hailey<sup>82</sup>.



**Fig. 02 e 03** Lesões na face anterior e posterior das pernas mostrando a transição para forma hipertrófica. Paciente 01 (R.C.G.)

**LOCALIZADA.** Essa forma segue freqüentemente as linhas de Blaschko, com distribuição linear ou zosteriforme, podendo ser confundida com Nevil (*nevus verrucoso linear inflamatório*) ou com certas formas de líquen espinuloso<sup>70</sup>. Nesses casos, é importante a história familiar e a influência da radiação UV, apesar de esses dados poderem ser negativos. Verrer<sup>96</sup>, em 1979 descreveu um caso que referiu como "doença de Darier zoniforme", enquanto outros preferem chamá-la de "nevus epidérmico disqueratósico acantolítico"<sup>87, 70, 38</sup>. Ackerman<sup>1</sup>, em 1972, preferiu agrupar esses casos sob denominação de disqueratoses acantolíticas focais<sup>22, 1</sup>. Embora os argumentos dos autores citados acima sejam convincentes, Munro e Cox<sup>72</sup> relataram o caso de uma paciente com uma verdadeira forma localizada, com aspecto de *nevus*, seguindo as linhas de Blaschko, com alterações ungueais e palmares, típicas da doença de Darier, num só lado do corpo, que poderia ser interpretado como uma mutação pós-zigótica numa fase precoce da embriogênese. O paciente era uma mulher cujas alterações se localizavam somente do lado esquerdo do corpo e os autores comentam que, caso a mutação envolvesse o ovário esquerdo, a paciente poderia gerar filhos afetados.

O autor deste trabalho enfatiza que, nos casos de apresentação névica, é mandatório analisar outras alterações além das cutâneas, inclusive as modificações corneanas, as quais não foram examinadas no caso relatado por Munro e Cox. Isso é importante sob o aspecto do aconselhamento genético, tendo em vista os defeitos que eventualmente possam ocorrer nas gônadas. Para confirmar esse argumento, temos o caso de Nazzaro e col.<sup>73</sup>, que relatam o nascimento de uma criança com forma generalizada de hiperqueratose epidermolítica, em que um dos genitores apresentava uma forma linear ou névica daquela doença.

**BOLHOSA.** Quando há formação de lacunas, ou seja, quando a acantólise suprabasal é intensa<sup>50</sup>, formam-se verdadeiras bolhas epidérmicas (ver histopatologia). Essa forma clínica não é muito comum e pode aparecer ou se agravar com altas temperaturas, umidade e radiação UV no verão<sup>50</sup>. Ela se manifesta com bolhas e vesículas, juntamente com pápulas ceratósicas e às vezes fica difícil o diagnóstico diferencial com certas formas de pênfigo<sup>50</sup>. Telfer e col. julgam que infecções bacterianas, pirexia, sudorese intensa e stress possam desencadear as bolhas<sup>91</sup>, enquanto Colver e Gawkrödger supõem que o etretinato

juntamente com raios ultra-violeta possam desencadear a formação de bolhas por um mecanismo de foto-sensibilização<sup>28</sup>.

**HEMORRÁGICA.** É mais rara que as anteriores, a não ser as formas hemorrágicas acrais onde se manifesta como pontos hemorrágicos no dorso dos dedos e das unhas<sup>104, 82</sup>. Alguns autores acreditam que essa forma é causada pelas hemorragias dentro das lacunas suprabasais e devem ser consideradas como secundárias a traumatismos<sup>43, 30</sup>. Algumas vezes as lesões hemorrágicas são desencadeadas pelo calor solar e constituem os sinais mais precoces dessa genodermatose<sup>30</sup>.



**Fig. 04** Lesões hemorrágicas, intensa acroceratose sub-ungueal, lesões em V nas bordas livres da lâmina ungueal, sulcos longitudinais. Paciente 05 (A.B.S.)

**DESPIGMENTAÇÃO PERIFOLICULAR (leucodermia gutata).** Foi descrita uma variedade incomum da doença de Darier-White que se caracterizava por uma despigmentação macular perifolicular, e que, histologicamente, apresentava todas as características da genodermatose em questão, e ainda, uma ausência de melanócitos na área correspondente a hipocromia<sup>10, 29</sup>.

**CORNIFICADA.** Existe uma forma raríssima, que é caracterizada pela presença de cornos cutâneos, diferindo, portanto, da forma hipertrófica<sup>76</sup>. Essa forma é incapacitante e apresenta pequena tendência à descamação.

### III.3 - LOCALIZAÇÃO

**ZONAS SEBORRÉICAS.** Essas zonas (fronte, colo, zona média do tórax e inter-escapular), são as mais freqüentemente atingidas<sup>5</sup>. Aparecem placas escuras que dão um aspecto de sujeira e exalam um odor desagradável<sup>3</sup>. Quando aparecem nessas zonas e no couro cabeludo podem simular certas formas de dermatite seborréica<sup>82</sup>.



**Fig. 05** Lesões hiperkeratóticas simulando dermatite seborréica. Paciente 07 (C.D.S.)

**REGIÃO AXILAR E INGUINAL.** Nas dobras da pele, as lesões são geralmente vegetantes e exsudativas, exalando mau cheiro, sendo essas lesões muito

semelhantes às do pênfigo familiar benigno de Hailey-Hailey, o que, muitas vezes dificulta o diagnóstico clínico diferencial com essa doença, também geneticamente determinada<sup>5, 43, 37</sup>, e cujo aspecto histopatológico é muito semelhante<sup>24</sup>.

**EXTREMIDADES.** As lesões no dorso das mãos se apresentam como pápulas aplanadas semelhantes a verrugas planas. Quando a manifestação inicial da moléstia ocorre somente nessa região, fica difícil o diagnóstico diferencial com a acroceratose verruciforme de Hopf<sup>12, 79</sup>. Foram descritas máculas hemorrágicas nas mãos e pés<sup>79, 104</sup>. Nas regiões palmar e plantar aparecem elementos hiperkeratósicos puntiformes com uma depressão central<sup>82</sup>, os quais, quando confluem, podem mimetizar uma ceratoderma palmoplantar difusa.



**Fig. 06** Acroceratose verruciforme. Paciente 01 (R.C.G.)

**UNHAS.** As lesões das unhas são bem características e aparecem em forma de cunha com listras vermelhas e brancas. Zaias e Ackerman<sup>104</sup> afirmam que esses

**UNHAS.** As lesões das unhas são bem características e aparecem em forma de cunha com listras vermelhas e brancas. Zaias e Ackerman<sup>104</sup> afirmam que esses sinais combinados estão para a doença de Darier-White assim como a onicólise com ceratose sub-ungueal e depressões puntiformes estão para a psoríase. O primeiro autor a afirmar que as lesões ungueais são específicas foi Ronchese (cf. 104), em 1965. Todos os constituintes da unha, desde a prega ungueal proximal até as bordas livres e a pele volar, estão comprometidos<sup>104</sup>. As bordas livres são quebradiças com rachaduras em forma de V. As pregas proximais são afetadas com pápulas, como ocorre comumente no dorso dos dedos. As lesões do hiponíquio são pápulas, placas, cristas e sulcos longitudinais. Quando a matriz está afetada, esse envolvimento se reflete na placa ungueal como uma estria branca<sup>104</sup>. As massas ceratósicas subungueais estão constantemente afetadas por fungos e particularmente o *Tricophyton rubrum* causa a onicomiose<sup>89, 104</sup>. Além disso, pode haver infecções causadas por leveduras e pseudomonas<sup>43</sup>.



**Fig. 07** Acroceratose verruciforme e alterações ungueais.  
Paciente 01 (R.C.G.)



**Fig. 08** Hiperkeratose sub-ungueal com listras vermelhas e brancas. Paciente 10 (A.C.Z.)

**MUCOSAS.** As mucosas dos pacientes portadores da doença de Darier-White aparecem freqüentemente afetadas com pápulas e nódulos duros de cor castanha, os quais mais tarde se apresentam com a cor esbranquiçada e hiperkeratóticas umbelicadas ou com aspecto empedrado<sup>13</sup>. Na mucosa gengival e jugal as lesões aparecem com menor freqüência. A disqueratose folicular pode também atingir a língua, epiglote, parede da faringe, esôfago (podendo ser acompanhada de disfagia), reto<sup>55</sup> e, inclusive, a mucosa genital<sup>31, 6</sup>. Com relação a essa última alteração, Ridley<sup>80</sup> comenta que as lesões papulosas na vulva, com acantólise, sem outras alterações da doença de Darier-White, não devem ser consideradas como formas localizadas dessa genodermatose, e é prudente não fechar a questão enquanto não for provada a verdadeira natureza dessas lesões.

Outra lesão que é interessante citar é aquela que compromete as glândulas submandibulares, causando obstrução e sialoadenite<sup>90</sup>. Graham-Brown e col<sup>46</sup> descreveram obstrução das parótidas com metaplasia escamosa dos dutos.

As lesões da orofaringe se assemelham à leucoplasia. A avaliação como rotina pelo otorrinolaringologista permitirá constatar a alta incidência de alterações na hipofaringe e na laringe mais do que se acredita atualmente<sup>31</sup>, sendo necessário para o diagnóstico diferencial com leucoplasia e carcinoma espinocelular. Além disso, é importante o exame feito por esse especialista pois, algumas vezes, as orelhas são os locais mais gravemente afetados<sup>93</sup>.

**OSSOS.** Os ossos, principalmente os longos, podem estar comprometidos com o aparecimento de cistos, o que torna obrigatória a realização de radiografias de controle, inclusive porque o uso do etretinato, que é o tratamento de escolha, pode provocar lesões ósseas<sup>63</sup>. Deve-se ressaltar que as lesões provocadas pelo tratamento manifestam-se mais freqüentemente com hipercalcificação óssea (hiperostose)<sup>63</sup>. Em alguns casos, as alterações próprias da doença provocam fraturas espontâneas<sup>37</sup>. Menné e Nielsen<sup>64</sup> descreveram a ocorrência da doença de Darier-White em quatro gerações de uma família, que tinha um total de seis afetados, dois dos quais apresentavam cistos ósseos e fraturas patológicas.

**MANIFESTAÇÕES OCULARES.** As manifestações clínicas que ocorrem na córnea podem ser mais freqüentes do que se imagina. No entanto, não têm sido consideradas como sinal clínico útil para auxiliar no diagnóstico da doença de Darier-White.

As alterações corneanas mais freqüentes são constituídas por opacificações finas, tênues, com padrões altamente específicos e, exatamente por esse motivo, podem caracterizar a doença de Darier-White.

Aqui reside o principal propósito deste trabalho, que é o de verificar o quanto essas opacificações podem ser consideradas como um marcador da doença de Darier-White, principalmente devido à exeqüibilidade, provável alta frequência e especificidade.

Segundo Blackman<sup>11</sup> as alterações se localizam na periferia e na região central da córnea. Todas essas lesões são assintomáticas. As da periferia são constituídas por opacidades de forma e aspectos variados. Muitas delas aparentam gotas de lágrimas ou são ovais e, vistas em grupo, lembram pegadas

de animais. Na periferia essas lesões não tem localização preferencial, pois aparecem tanto nas áreas interpalpebrais normalmente expostas, como nas áreas comumente protegidas da luz, sem predileção por áreas próximas às margens palpebrais. Ainda segundo Blackman<sup>11</sup>, as lesões periféricas não parecem ter origem foto-sensível e não existe correlação entre as lesões e a intensidade do comprometimento da pele ou a idade dos pacientes.

As outras lesões são irregularidades de superfície do epitélio corneano central. São finas, delicadas, com padrão em teia de aranha<sup>11</sup> ou redemoinho<sup>56</sup>, e quando coradas com fluoresceína, podem ser vistas com o auxílio da lâmpada de fenda. Blackman afirma, ainda, que não havia injeção límbica nem neovascularização. De acordo com essa autora as lesões não respondem a corticóide ou a retinóide oral pela falta de receptores de pequeno peso molecular, específicos para o ácido retinóico no epitélio corneano, em contraste com o endotélio da córnea, conjuntiva e retina, que possuem aqueles receptores.

Foi descrita por Mohamed<sup>68</sup> uma úlcera de córnea sem história anterior de traumatismo, infecção ou corpo estranho. Esse autor acha aconselhável enviar todos pacientes com doença de Darier-White para um oftalmologista antes de se iniciar terapia<sup>68</sup>.

Itin e col.<sup>52</sup> descreveram retinose pigmentar em dois irmãos com doença de Darier. Há relato de um caso com ectrópio bilateral e cílios esparsos.

Outras genodermatoses podem apresentar alterações corneanas, como é o caso da ceratose palmo-plantar, cujo padrão descrito por Franceschetti e Thiers<sup>11</sup> é o de uma lesão dendritiforme. Entre os distúrbios de queratinização que podem produzir lesões corneanas estão a doença de Kirle<sup>92</sup> e pitíriase rubra pilar, cujos padrões dendritiformes são diferentes dos da doença de Darier-White.

Alterações da córnea também aparecem na tirosinemia tipo II de Richner-Hannar, cuja causa é a deficiência de uma aminotransferase hepática<sup>44</sup>. Os sinais oculares precoces dessa doença são lacrimejamento, eritema, dor e fotofobia e os sinais tardios são opacidades centrais ou paracentrais corneanas, que no início evoluem para úlceras profundas dendritiformes em alguns pacientes, sendo marcante a neovascularização que, como já vimos não ocorre na doença de Darier-White.

Opacidades periféricas podem ocorrer na distrofia microcística de Cogan<sup>26</sup>. Entretanto, nessa doença aparece o padrão em pontos, mapas

(geográfico) e impressões digitais, além dos cistos com insinuação da membrana basal, que são altamente característicos.

Existe uma doença genética cuja manifestação corneana é bastante semelhante à da doença de Darier-White. Essa doença é o angioceratoma corporis diffusum ou doença de Fabry, um erro inato de metabolismo resultante da deficiência de alfa-galactosidase A, enzima lisossômica, cuja alteração determina o acúmulo de esfingolipídios neutros com frações terminais alfa-galactosílicas na maioria dos líquidos corporais e tecidos viscerais<sup>35</sup>. É uma doença cujo padrão de herança é recessivo ligado ao cromossomo X, com penetrância completa nos homens hemizigotos e ocasional nas mulheres heterozigotas<sup>15</sup>.

A lesão da córnea na doença de Fabry se inicia com turvação central difusa na camada sub-epitelial da córnea para, posteriormente, tomar aspecto de estrias em redemoinho<sup>35</sup>. Essas estrias finas em redemoinho são as alterações mais características dessa doença metabólica e são encontradas tanto em homens afetados quanto em mulheres portadoras, sendo um dado útil para a sua identificação<sup>98,35,56,15</sup>. Além dessas alterações, o olho se apresenta com tortuosidade de vasos conjuntivais e retinianos<sup>98, 84</sup> veias com angulação e dilatações em forma de salsicha, que aparecem tipicamente na conjuntiva bulbar. A visão não é afetada pelas alterações vasculares conjuntivais, retinianas e nem pela distrofia corneana<sup>98,35,84</sup>.

Outros achados oculares que facilitam o diagnóstico diferencial na doença de Fabry são as alterações que ocorrem na cápsula anterior e posterior (catarata de Fabry). Cabe aqui lembrar que a distrofia corneana familiar de Fleish-Gruber, também denominada de córnea *verticilatta*, foi, posteriormente, investigada e se chegou à conclusão de que se tratava da doença de Fabry<sup>84</sup>.

É muito importante, quando examinarmos a córnea de indivíduos com a doença de Darier-White, interrogarmos sobre o uso de amiodarona e cloroquina, pois as lesões em redemoinho na córnea podem ser produzidas por esse medicamentos<sup>100</sup>. A fenocópia produzida pela cloroquina é clínica e submicroscopicamente idêntica à distrofia corneana espiralada da doença de Fabry<sup>34, 100</sup>. Segundo Desnick<sup>34</sup>, a cloroquina se concentra rapidamente nos lisossomos, aumenta o pH intralisossômico, reduz a atividade das hidrolases específicas, altera o índice de proteólises e determina a formação de inclusões lisossômicas.

Baseado nessas observações foi proposto, que a ceratopatia induzida pela cloroquina seria o resultado de uma inativação, pelo pH, da *alfa-*

galactosidase A, com posterior acúmulo de ceramida. É possível que a ceratopatia produzida pela amiodarona tenha o mesmo mecanismo.

Outros medicamentos, além dos derivados da cloroquina, podem produzir lesões centrais corneanas semelhantes. Entre esses podemos citar a clorpromazina e indometacina<sup>84</sup>.

É importante, também, interrogar o paciente sobre traumatismos oculares anteriores, pois a regeneração do epitélio pode dar-se com formação de opacidades em redemoinho<sup>56</sup> ou em impressão digital<sup>81</sup>.

Em relação a outras doenças com manifestações corneanas como fucosidose<sup>84</sup>, distrofia de Reis Blucker<sup>78</sup> e degeneração nodular de Salzmann<sup>56</sup> o diagnóstico diferencial com a doença de Darier-White não apresenta dificuldades.

**OUTRAS MANIFESTAÇÕES.** Além das manifestações citadas acima podemos encontrar alterações viscerais como a fibrose pulmonar nodular difusa<sup>43</sup>, rins policísticos<sup>61</sup>, agenesia renal e testicular, tireoidite auto-imune<sup>61</sup>, hipoplasia gonadal e alterações do sistema nervoso como epilepsia, retardamento mental etc.

Mohd<sup>69</sup> descreveu a doença de Darier-White em gêmeos que apresentavam cefaléia, a qual não cedia com o uso de analgésicos. Em um deles constatou-se malformação artério-venosa do cerebelo na investigação com tomografia computadorizada .

Muito provavelmente devido ao seu aspecto, que lhes causa dificuldades sociais, os pacientes com doença de Darier-White têm uma tendência maior ao suicídio do que os indivíduos controles, com mesma história psiquiátrica anterior<sup>32</sup>.

Num estudo recente de 75 casos sobre fenótipo da doença de Darier-White, Munro<sup>71</sup> não encontrou um número significativo de alterações neurológicas ou do intelecto, nem outras manifestações extra-cutâneas<sup>71</sup>.

**IV - HISTOPATOLOGIA**

---

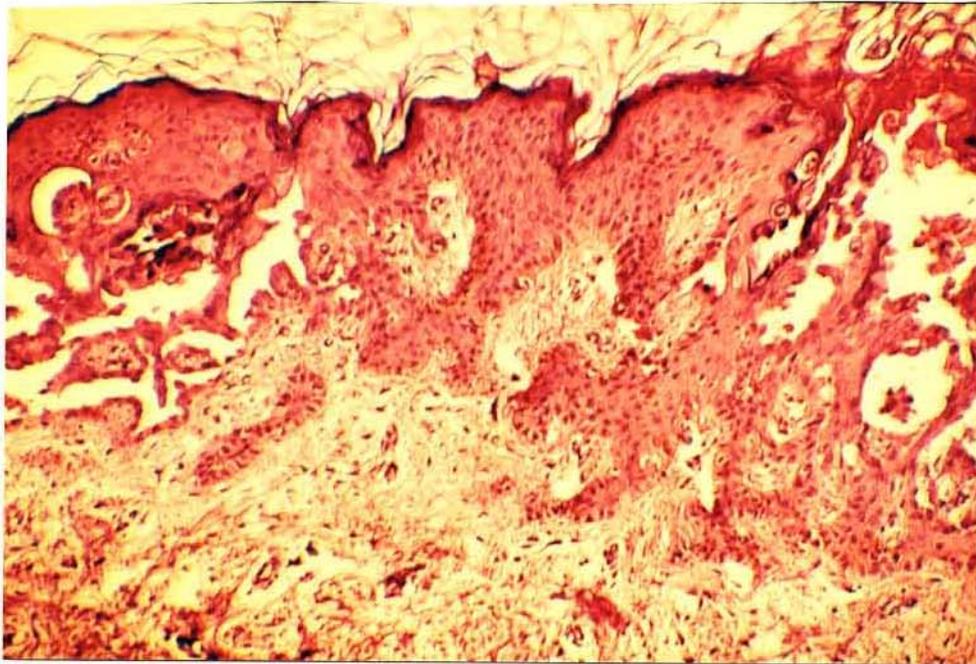
A lesão histopatológica elementar da doença de Darier-White é uma "disqueratose". Esse termo exprime o fato de que certas células epidérmicas sofrem uma queratinização individual e prematura. A segregação de certas células que se separam das células vizinhas normais induz à formação de fissuras ou de fendas intra-epiteliais<sup>37</sup>. Ocorre, concomitantemente, uma acantose e uma hiperqueratose.

As células disqueratósicas aparecem sob a forma de corpos redondos, que são bem visíveis na parte superior da camada espinhosa de Malpighi e na camada granulosa. Essas células são volumosas, em cujo centro, com material disqueratósico, há um núcleo basófilo e picnótico circundado por um halo claro e cujo citoplasma constitui um anel periférico muito eosinófilo e muito denso.

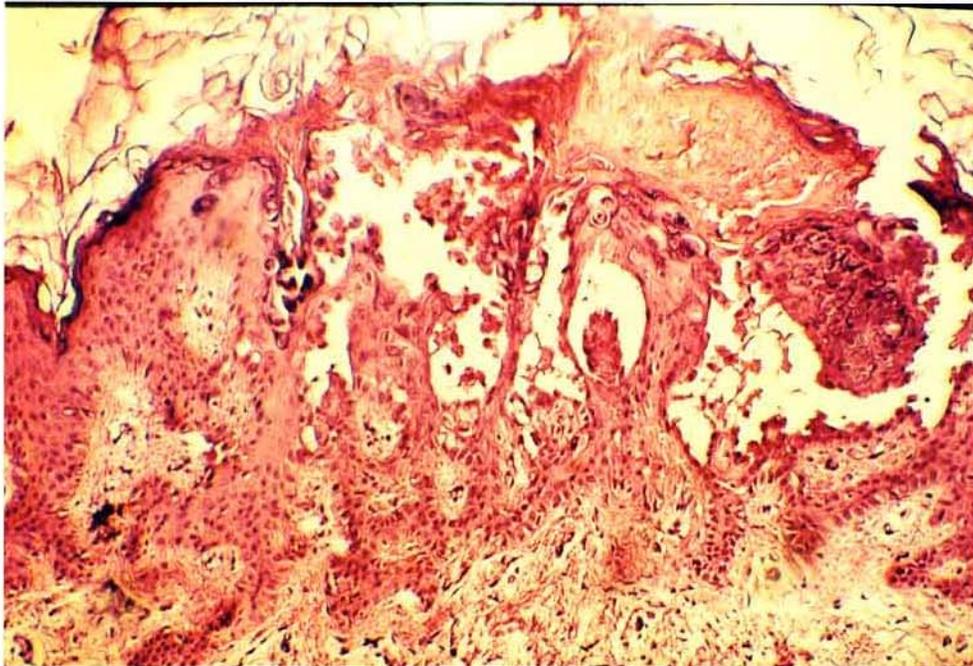
Na camada córnea as células disqueratósicas são representadas pelos "grãos", elementos mais escuros e de pequeno tamanho, e se localizam na camada granulosa e córnea. Os grãos se parecem com células paraceratósicas e são maiores e fusiformes, o núcleo é picnótico e alongado e pode ser basófilo ou eosinófilo.

Além de disqueratose, acantose e hiperqueratose existe a "acantólise suprabasal", que é constituída de fendas, sendo que as maiores são

denominadas lacunas contendo células "acantolíticas" e vilosidades (desmossomos), contendo também algumas células iniciando prematuramente o processo de queratinização como já foi exposto acima<sup>5, 79, 22, 11, 58</sup>.



**Fig. 09** Lacunas e fissuras suprabasais e células acantolíticas

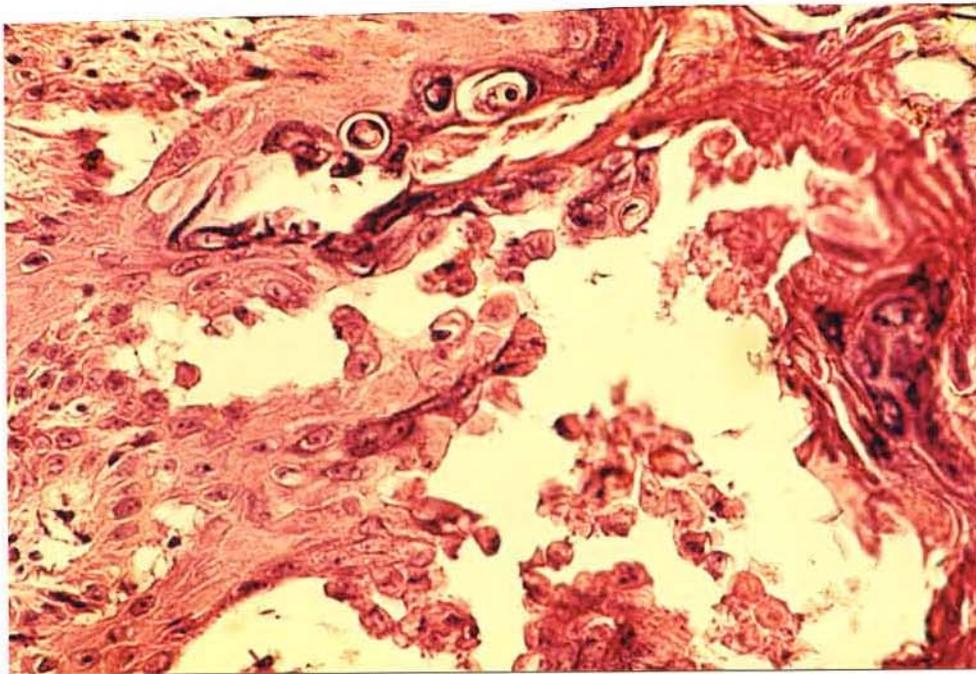


**Fig. 10** Disqueratose, fendas suprabasais, células acantolíticas, corpos redondos e grãos

Quando as lacunas suprabasais são extensas e numerosas, a expressão clínica é a forma bolhosa da doença de Darier-White<sup>50</sup>, que pode ser confundida com pênfigo benigno familiar. A confusão diagnóstica com essa entidade ocorre, na clínica, principalmente quando as lesões se limitam às áreas intertriginosas.

Existe outra moléstia cujo quadro histopatológico pode ser confundido com doença de Darier-White. É a dermatose papulosa benigna transitória de Grover<sup>24</sup>, que tem 5 padrões histopatológicos semelhantes às doenças de Darier-White, pênfigo de Hailey-Hailey, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo e espongirose-acantólise, e que podem coexistir no mesmo paciente<sup>22</sup>.

Em razão disso, Ackerman<sup>1</sup> incluiu esse processo no mesmo grupo sob a designação de disceratose acantolítica focal<sup>1, 22, 58</sup>.



**Fig. 11** O mesmo corte da fig. 10, em maior aumento mostrando corpos redondos e grãos

**V - MICROSCOPIA ELETRÔNICA**

---

Segundo Lever<sup>58</sup> os estudos com microscopia eletrônica não contribuíram para um acordo quanto à natureza do defeito genético que produz a acantólise supra basal. Alguns acreditam que o defeito básico está nos desmossomos, que podem não se formar ou se separar pela falta de adesão entre as superfícies em contato.

Quantil e Wilgram<sup>58</sup> acreditam que a primeira alteração que se produz é a separação dos tonofilamentos da ligação com os desmossomos e aí se segue a perda dos mesmos. Parecia ser um defeito primário dos tonofilamentos os quais, não aderidos aos desmossomos, se agregariam em torno do núcleo das células e aumentariam em número. Portanto, em associação com feixes de tonofilamentos, os grânulos córneo-hialinos formariam grandes agregados de material diskeratósico. Segundo o exame ao microscópio eletrônico, para a formação de corpos redondos haveria uma vacuolização citoplasmática intensa<sup>45</sup>, que pode mostrar no centro um núcleo picnótico rodeado por um citoplasma autolisado e, na periferia, capa de tonofilamentos homogeneizados.

No exame ao microscópio eletrônico os grãos estão compostos por restos nucleares rodeados por feixes de tonofilamentos diskeratósicos.

Para sumariar, Gottlied e Lutzen<sup>46</sup> sugerem que a vacuolização anormal do citoplasma é o mais precoce evento desencadeado pelo gene mutante.

Num comentário sobre a doença de Darier-White, Baden<sup>79</sup> concluiu que "a anormalidade parece ser um defeito na síntese, organização ou maturação do complexo tonofilamento-desmossomo que está associado com as fissuras na epiderme", o que também é referido por Burge e col.<sup>21</sup>.

## **VI - IMUNO-HISTOQUÍMICA E ADESÃO CELULAR**

---

Embora existam alterações de expressão da queratina na doença de Darier-White, estudos imuno-histoquímicos não puderam demonstrar, com absoluta segurança, uma anormalidade primária na síntese de queratina<sup>18, 16</sup>.

A pele perilesional de pacientes afetados mostram um perfil normal da expressão de queratina, enquanto que na pele lesada há uma aparente diminuição na expressão de especificação de queratinas. Queratinas suprabasais não foram detetadas nas células da camada basal. Portanto, não existe aí uma verdadeira queratinização prematura.

Foi encontrada uma imuno-reatividade alterada de anticorpos AE1, a qual está associada com a presença de queratina 16. Essa imuno-reatividade de AE1 não é encontrada em pele normal, mas está presente em estados hiperproliferativos como psoríase, margem de pele em cicatrização, ceratoses seborréicas e outros processos benignos com aumento de proliferação celular. A coloração com padrão AE1 na camada suprabasal de pacientes com doença de Darier-White, principalmente em rolhas córneas, provavelmente reflete a presença da queratina 16 e pode indicar um estado de hiperproliferação. A queratina 16 está normalmente emparelhada com queratina 6 (um polipeptídeo de 16 Kd). O mRNA que codifica a queratina 6 está presente na pele normal e é induzido rapidamente em estados hiperproliferativos<sup>94</sup>. A expressão alterada de

queratina poderia auxiliar a plasticidade e mobilidade celular em situações onde a rápida divisão ou migração celular são importantes<sup>16</sup>.

A seqüência de eventos conduzindo à acantólise é obscura, mas a quebra do complexo desmossomo-filamento de queratina com disceratose pode não ser o evento anormal primário<sup>58</sup>.

No epitélio estratificado foram identificados dois grupos de proteínas: não-glicosiladas e glicosiladas. Várias proteínas e glicoproteínas desmossomais foram caracterizadas e, com a utilização de anti-soro específico, foram localizadas com auxílio de microscopia imuno-eletrônica<sup>17</sup>, como vemos abaixo. O quadro 1 nos mostra proteína desmossomal e o quadro 2, glicoproteína desmossomal.

QUADRO 1 - PROTEÍNA DESMOSSOMAL.

<b>Proteína Desmossomal(dps)*</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Peso molecular</b>
Desmoplaquina 1	dp1	250.000
Desmoplaquina 2	dp2	215.000
Desmocalmína		240.000
Placoglobina	dp3	83.000
Polipeptídeo básico	dp4	75.000
Desmoioquina		680.000

\* - (dps) desmosomal proteins

## QUADRO 2 - GLICOPROTEÍNA DESMOSSOMAL

<b>Glicoproteína Desmosomal(dgs)*</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Peso molecular</b>
Desmogleína 1	dg1	175.000-164.000
Desmocolina I	dg2	130.000
Desmocolina II	dg3	115.000

\* - (dgs) desmosomal glicoproteins

A dp1 e dp2 estão localizadas na zona clara, entre a placa e a inserção do filamento intermediário. A desmocalmína (uma calmodulina), que é uma proteína ligada ao filamento de queratina, está associada à região da placa. A dp3 é encontrada em junções aderentes, tanto quanto os desmosomas, e está localizada na placa próxima à membrana plasmática. A dp4 está presente no citoplasma adjacente à placa e a desmoioquina está associada com a circunferência da placa desmosomal<sup>17</sup>.

As glicoproteínas desmosomais são importantes na formação e manutenção da adesão celular estável e constituem um grupo de substâncias transmembranas, que contribuem para a estrutura do material intercelular e placa citoplasmática<sup>75</sup>.

Os estudos imunohistológicos de desmosomas na doença de Darier-White realizados por Burge e Garrod<sup>17</sup>, utilizando anticorpos monoclonais, demonstram que as proteínas e glicoproteínas desmosomais estão presentes na periferia de queratinócitos inclusive na epiderme perilesional. O mesmo não ocorre nas "células germinativas" basais, onde a expressão dessas proteínas está reduzida, e nas células acantolíticas essa expressão é difusa dentro do citoplasma e, eventualmente, pode estar distribuída "em anel" ao redor do núcleo. Esses fatos podem representar a internalização de parte dos desmosomas associados à perda da adesão intercelular.

Estudos experimentais de internalização de parte dos desmosomas mostram que ela segue à dissociação celular por enzimas proteolíticas, redução

na concentração extracelular de cálcio ou quelação de cálcio<sup>54,97</sup>. O mesmo acontece com culturas de queratinócitos com a perda de adesão intercelular<sup>97</sup>. Essas estruturas semelhantes a desmossomas tem sido observadas em várias situações onde existe rupturas desmossomais, como a doença de Bowen e o carcinoma espinocelular (cf 17).

Há trabalhos com culturas de células mostrando que queratinócitos de pacientes com doença de Darier-White secretam um "fator dissociante", possivelmente uma protease que induz a separação celular. Foi sugerido que o aumento da proteólise pode ser responsável pelas anormalidades do perfil de queratinas detectados por anticorpos monoclonais.

Estudos ultra estruturais realizados por Burge e col<sup>18</sup>, não puderam, entretanto, identificar uma anormalidade na estrutura dos desmossomos. Provavelmente a síntese de desmossomos funcionalmente deficientes poderia aumentar a quebra do complexo filamento de queratina-desmossomo ou essa quebra ocorreria devido a anormalidades em outras proteínas de adesão na superfície celular<sup>18</sup>.

Trabalhos efetuados com a produção de bolhas por meio de sucção e com observação detalhada com microscopia eletrônica após a formação das bolhas evidenciaram somente anormalidades focais de adesão celular na pele de pacientes com doença de Darier-White, pois a pele perilesional e outras áreas sãs não evidenciaram uma fragilidade que foi verificada na pele alterada.

Os mecanismos que controlam a adesão celular são pouco entendidos, mas ativadores de proteólise podem interagir na superfície celular com proteínas como a vinculina, que medeia a adesão. Proteólise local pode mediar a quebra das regiões de ligação entre as células. Mecanismos que liberam as células basais devem ser muito ativos nas doenças hiperproliferativas, como é a doença de Darier-White.

A pele tem um potencial proteolítico. O plasminogênio se expressa na pele normal, tanto dentro das células basais como nas superfícies das mesmas. Na pele de pacientes com doença de Darier-White o plasminogênio também se expressa nas células da camada supra-basal, células acantolíticas e rolhas córneas, nestas últimas havendo, também, fibrinogênio.

O plasminogênio é também encontrado nas camadas supra-basais e no extrato córneo da epiderme com psoríase, assim como atividade aumentada do ativador de plasminogênio. Burge e col<sup>19</sup> concluem que a pele é capaz de gerar uma atividade proteolítica em algumas regiões particulares.

Existem vários mecanismos que regulam a formação e a quebra desmossomal na pele normal, por meio dos quais se facilita o movimento dos queratinócitos para cima e a proliferação.

Há uma variação na sensibilidade dos desmossomas frente a agentes que provocam a sua ruptura, e os desmossomos formados pelas células basais são preferencialmente separados por plasmina<sup>85</sup>.

Considera-se o aumento da expressão do plasminogênio mais uma consequência de um aumento dos receptores de plasminogênio do que um aumento de síntese local.

Burge<sup>19</sup>, então, sugere que alterações no balanço entre ativadores e inibidores de proteases ou alterações na localização ou disponibilidade de proteases podem exercer um papel fundamental na patogênese da hiperproliferação e acantólise e disceratose na epiderme de pacientes com doença de Darier-White.

## **VII - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

---

Freqüentemente há dificuldade em diagnosticar a doença de Darier-White, principalmente quando não existe história familiar e quando ela se apresenta como forma localizada.

Geralmente se faz o diagnóstico diferencial nas formas acrais da moléstia com acroceratose verruciforme de Hopf<sup>104, 5, 12</sup>, que muitos acreditam ser uma forma localizada da doença de Darier-White<sup>62</sup>. Nas formas em que a doença se apresenta somente nas dobras, como já foi comentado no estudo histopatológico deste trabalho, a história familiar leva o clínico a pensar em pênfigo familiar benigno de Hailey-Hailey. Em outras formas localizadas o diagnóstico diferencial se faz com *nevus* verrucoso linear inflamatório, *nevus* acantolítico, líquen espinuloso, ceratose liquenóide crônica etc.

Nas formas bolhosas deve-se afastar a hipótese de várias formas de pênfigos e dermatose papulosa benigna transitória de Grover, inclusive quanto aos aspectos histopatológicos<sup>24</sup>.

## VIII - TRATAMENTO

---

Durante muito tempo a vitamina A em altas doses foi utilizada para tratamento da doença de Darier-White. Embora os efeitos colaterais sejam piores do que a própria doença, até os dias atuais existem dermatologistas que a utilizam. Ayres Jr<sup>2, 3</sup> preconizou o uso da associação de vitaminas A e E, cujos efeitos sinérgicos poderiam reduzir as quantidades de vitamina A e, portanto, as conseqüências desastrosas das altas doses dessa<sup>3</sup>.

Com o advento dos retinóides, foi recomendado o uso do ácido retinóico tópico ou creme (0,1%), cuja utilização tem auxiliado em muito o controle das lesões<sup>79,14,68,37,7</sup>. Muitas vezes, porém, a irritação provocada obriga a suspensão do tratamento<sup>5, 21</sup>.

Atualmente vários trabalhos efetuados em diversos lugares do mundo têm provado que os retinóides aromáticos orais (etretinato e isotretinoína) são os medicamentos mais eficazes no controle das doenças que se apresentam com distúrbios de queratinização, como a psoríase, ictiose lamelar, doença de Darier-White, pitiríase rubra pilar, eritroceratoderma variabilis etc<sup>21</sup>.

No caso da doença de Darier-White o medicamento de escolha é o etretinato oral (Tigason- Roche)<sup>69, 5, 79, 95, 21</sup> na dose 0,5 mg a 2mg/Kg-peso/dia, podendo ser associado aos medicamentos ceratolíticos usuais ou ácido retinóico tópico.

Quando desaparecem as lesões, as doses de manutenção são sempre menores que as iniciais<sup>59</sup>. Com a interrupção do uso do medicamento há o reaparecimento das lesões. O período que decorre até que as manifestações da doença voltem a aparecer é muito variável, sendo de 6 dias a 10 meses na série apresentada por Lowhagen e col.<sup>59</sup>.

É mandatório o esclarecimento, pelos médicos, dos efeitos colaterais que ocorrem com o uso do fármaco citado e, particularmente, quando o paciente for do sexo feminino, devido aos efeitos teratogênicos. O próprio laboratório que o fabrica toma precauções já que escreve nas bulas, em vários idiomas, esse inconveniente, visando evitar o fenômeno que ocorreu na época do uso da talidomida

Os efeitos colaterais adversos mais comuns<sup>21</sup> são, pela ordem de frequência, queilite descamativa com rachaduras e úlceras, secura na boca com prurido, exulceração ou descamação palmoplantar, sonolência, sangramento nasal, perda de apetite, queda de cabelo, exantema etc.

Alguns autores, apesar de acharem que o etretinato é um importante avanço no tratamento da doença de Darier-White, acreditam que alguns pacientes são incapazes de tolerar a terapêutica devido aos efeitos colaterais adversos<sup>21</sup>.

Certos autores têm pesquisado a influência do etretinato no metabolismo lipídico, sendo que Michaelsson<sup>65</sup> encontrou aumento patológico das concentrações de triglicérides, principalmente a fração VLDL (very low lipoprotein lipids), e um aumento significativo de colesterol HDL (high density lipoprotein). Portanto, é obrigatória a dosagem dessas substâncias antes e durante o tratamento.

Outros aspectos que têm de ser lembrados são aqueles referentes às alterações ósseas que podem ser provocadas pelo etretinato. Melnick e col.<sup>63</sup> fizeram um estudo retrospectivo de alterações ósseas em 8 indivíduos com tratamento prolongado com etretinato e encontraram alterações ósseas em vários graus em todos os pacientes. Dentre elas incluem-se a calcificação do ligamento espinal anterior, hiperostose vertebral nas margens ântero-superior e ântero-inferior, pontes (ligações) unilaterais entre os corpos vertebrais, hiperostose do calcâneo na inserção do ligamento plantar etc. Todas as alterações ósseas eram assintomáticas e a dosagem de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina, calcitonina e hormônio da paratireóide estavam dentro dos limites normais.

Wilson e col.<sup>102</sup> encontraram hiperostose esquelética e calcificação extra óssea em pacientes usando etretinato por um longo período. Foi verificado que onze de treze pacientes com hiperostose tinham sintomas músculo-esqueléticos enquanto que apenas três de dez pacientes apresentavam aquelas queixas. Tanto a hiperostose quanto a sintomatologia desapareciam quando havia suspensão do medicamento. Esses efeitos colaterais no esqueleto lembram aqueles secundários ao uso de isotretinoína<sup>63</sup>. Portanto, é importante reenfatar o controle radiológico dos ossos antes e depois do tratamento, pois é sabido que a doença de Darier-White apresenta alterações esqueléticas até com fratura espontânea<sup>37, 64</sup>. Melnick e col.<sup>63</sup> aconselharam a interrupção do tratamento depois da detecção das anormalidades esqueléticas, apesar de todos os indivíduos analisados serem assintomáticos<sup>63</sup>.

Burge e Ryan<sup>63</sup> relataram o caso de um paciente de 38 anos que, após o uso por 4 anos de etretinato (25 a 75 mg/dia), apresentou radiografias sugestivas da síndrome de hiperostose esquelética difusa idiopática com níveis de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina normais. O paciente era portador de eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa.

Alguns autores citam infecções atípicas durante o tratamento com etretinato, principalmente nas novas lesões secundárias ao emprego do medicamento citado, escoriações, exulcerações que se infectam comumente com *Staphilococcus aureus*, que levam o paciente a interromper o tratamento<sup>59</sup>.

Foi relatado eczema herpético variceliforme de Kaposi em pacientes na vigência do tratamento com etretinato<sup>95</sup>, o que levou à interrupção do uso desse fármaco. Nesse trabalho o autor ponderou se foi ou não válida essa interrupção, pois é fato conhecido a baixa imunidade dos pacientes com doença de Darier-White, a qual permite infecções fúngicas e bacterianas, além das virais<sup>89, 7, 39</sup>.

Na opinião do autor deste trabalho é discutível a participação do etretinato como principal causa dos efeitos colaterais que permitem a infecção, pois é sabido que a própria disceratose facilita a penetração de microrganismos<sup>7, 48</sup>, além do que, existe uma imunidade relativamente comprometida nessa doença<sup>79, 39, 43</sup>. Apesar de os trabalhos de Soppi e col.<sup>86</sup> demonstrarem algumas alterações nas respostas linfocíticas na vigência do tratamento com retinóides, cuja base molecular exata desse efeito não foi elucidada, há que se ponderar sobre o risco-benefício e as condições dos pacientes que favorecem as infecções, independentemente da terapia.

Outro tratamento utilizado com bastante eficácia na cura dos distúrbios da queratinização é o ácido 13-cis-retinóico ou isotretinoína, cujo nome comercial é Accutane (Roche). Gilgor e col.<sup>42</sup> fizeram experiências com 12 pacientes com ictiose lamelar, doença de Darier-White e pitiríase rubra pilar e encontraram ótimas respostas ao tratamento, com exceção dos casos da pitiríase rubra pilar. Os efeitos adversos foram bastante semelhantes aos observados com o uso do etretinato. Desses 12 pacientes, 11 tiveram queilite, 10 conjuntivite, 8 mostraram fragilidade de pele, 3 apresentaram perda de cabelo, 2 rinite seca e exulceração da ponta dos dedos entre outras afecções. Foram encontrados valores aumentados de fosfatase alcalina, TGP, TGO, velocidade de hemossedimentação e uricemia elevada. Todos os efeitos colaterais e laboratoriais desapareceram quando se diminuía a dose ou após a interrupção do tratamento.

Já Peck e col.<sup>77</sup>, utilizando a dose média de 2 mg/Kg/dia de isotretinoína em 81 pacientes com diversas doenças de queratinização durante 19 semanas, verificaram que 8 de 9 pacientes com doença de Darier-White tiveram ótimas respostas. Esses autores<sup>77</sup> referem que os efeitos mais freqüentes foram queilite, conjuntivite, dermatite facial, xerose, rinite seca com hemorragia nasal e fragilidade da pele. Menos comuns foram prurido, cefaléia, alteração do apetite, exulceração de ponta do dedo e inflamação do meato uretral. Os mais raros foram afinamento do cabelo, secura da boca com sensação de sede e reação alérgica.

Quanto às alterações laboratoriais, foram semelhantes ao referido anteriormente<sup>42</sup>.

A comparação da isotretinoína com etretinato quanto aos efeitos colaterais mostram que são muito semelhantes, com exceção de secura na boca, a qual, com o uso de etretinato, é freqüente. Quanto aos efeitos no esqueleto já foi comentado que são semelhantes<sup>63</sup>.

Podemos concluir que estabelecendo a condição e ponderando os riscos e benefícios, poderemos utilizar os modernos retinóides nos casos médios e graves, com controle laboratorial e radiológico, e da dose de manutenção, sem prejuízo para os pacientes.

Finalmente, temos que comentar o tratamento cirúrgico, incluindo a dermoabrasão, que deve ser reservado às formas hipertróficas, e que são, muitas vezes, desfigurantes<sup>103, 27</sup>.

**IX - OBJETIVO**

---

Considerando que as lesões de córnea apresentam características específicas na doença de Darier-White, o principal objetivo deste trabalho foi o de verificar a frequência com que esse sinal clínico ocorre nos pacientes portadores dessa doença e, conseqüentemente, estabelecer a sua importância no diagnóstico diferencial com outras disqueratoses.

**X - CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

As fichas dos pacientes com doença de Darier-White foram levantadas a partir dos arquivos dos serviços de Dermatologia da UNICAMP, PUCCAMP, e de médicos particulares. Posteriormente, tais pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Genética Clínica da UNICAMP.

Das fichas constam o nome do paciente, idade, sexo, endereço, telefone, nacionalidade, local de nascimento, profissão, além de um questionário sobre sistemas e aparelhos mais frequentemente acometidos, com perguntas objetivas sobre intercorrências anteriores à consulta, data do início e a estação do ano na ocasião do aparecimento das lesões. Consta, ainda, um questionário sobre tratamentos anteriores e por ocasião do exame clínico; medicamentos usados anteriormente, como amiodarona e cloroquina; fatores que exacerbam ou atenuam as lesões e alterações sazonais das mesmas. Ainda fazem parte do inquérito perguntas sobre as alterações anteriores da córnea como infecções fúngicas, bacterianas e viróticas e, principalmente, traumatismo, pois muitas vezes a regeneração da córnea pós-traumática pode se dar com aparecimento de opacidade espiralada<sup>56</sup>.

Os pacientes foram interrogados a respeito de infecções anteriores para se fazer uma relativa avaliação da condição imunitária dos mesmos, além do

que foram feitos, quando pertinentes, seus heredogramas, de acordo com as convenções usuais.

Foi realizado um exame clínico geral e, particularmente, dermatológico, dos pacientes e de todos os familiares possíveis. Para isso, utilizou-se uma figura esquemática do indivíduo (frente e dorso) para indicar as regiões do corpo afetadas no momento do exame clínico e assinalaram-se, em figuras semelhantes, outras regiões do corpo que já foram afetadas em ocasiões anteriores ao exame clínico. Além disso, foi feita uma descrição dermatológica detalhada dos pacientes. Os indivíduos que apresentaram quaisquer alterações associadas à doença (ver aspectos clínicos) foram fotografados, incluindo o palato, unhas e, obviamente, as áreas da pele mais frequentemente afetadas nessa doença. Aqueles que apresentaram manifestações características da doença de Darier-White foram submetidos à biópsia de pele com "punch" número 4 ou 3 para estudo histopatológico com coloração H.E. para a confirmação do diagnóstico clínico. Em relação aos indivíduos que já tinham sido submetidos previamente a biópsia, as lâminas correspondentes foram solicitadas aos Serviços de Anatomia Patológica da UNICAMP e PUCAMP. Algumas lâminas foram posteriormente fotografadas.

Além daqueles com manifestações da doença na pele, os familiares aparentemente sadios foram encaminhados para o Serviço de Oftalmologia para exame da córnea com lâmpada de fenda e coloração com fluoresceína. Realizou-se, também, um estudo comparativo da presença das lesões da córnea com a intensidade das manifestações da moléstia na pele, com a idade e com outras variáveis. Os pacientes também foram avaliados quanto à acuidade visual.

**XI - RESULTADOS**

---

A tabela 1 mostra a distribuição dos 19 pacientes examinados segundo idade, sexo e sinais clínicos que acompanham o sinal principal da doença de Darier-White, isto é, as pápulas ceratósicas foliculares e parafoliculares.

**Tabela 1** Dados a respeito dos 19 pacientes examinados. LC= lesões de córnea; AU= alterações ungueais; APP= alterações puntiformes palmares; ACR= acroceratose; MH= máculas hemorrágicas; LM= Lesões de mucosa; \* Convulsões; + sinal presente; - sinal ausente

PACIENTE	IDADE	SEXO	LC	AU	APP	ACR	MH	LM
01 - R.C.G.	22	F	+	+	+	+	-	-
02 - M.L.	18	M	-	+	+	+	-	-
03 - A.L.	68	M	+	+	+	+	-	-
04 - M.A.P.	19	M	+	+	+	+	-	-
05 - A.B.S.	49	M	+	+	+	+	+	+
06 - M.J.S.	39	F	-	+	-	+	+	-
07 - C.D.S.	13	F	+	+	-	-	-	-
08 - J.E.G.	12	M	+	+	+	-	-	-
09 - E.Z.	12	M	+	-	-	-	-	-
10 - A.C.Z.	41	M	+	+	+	+	-	-
11 - C.J.S.	17	M	-	+	-	+	-	-
12 - J.B.	38	M	+	+	+	+	+	-
13 - M.A.B.	17	F	+	+	+	-	-	-
14 - A.M.*	20	M	+	+	+	+	-	-
15 - R.A.	30	M	+	+	-	+	+	-
16 - J.G.N.	32	M	+	+	+	+	-	-
17 - M.A.Z.	23	F	+	+	+	-	-	-
18 - M.F.B.	25	F	-	+	+	-	-	-
19 - C.A.S.	18	F	+	+	-	-	-	-

A tabela 2, por sua vez, informa a proporção de pacientes nos quais foram detectadas lesões de córnea, alterações ungueais, alterações puntiformes palmares e acroceratose.

**TABELA 2** Proporção de quatro sinais clínicos observados nos 19 pacientes com a síndrome de Darier-White. D.P.= desvio padrão

SINAL CLÍNICO	PROPORÇÃO ± D.P.
LESÃO DE CÓRNEA	78,95% ± 9,35%
ALTERAÇÃO UNGUEAL	94,74% ± 5,12%
ALTERAÇÃO PUNTIF. PALMAR	68,42% ± 10,66%
ACROCERATOSE	63,16% ± 11,07%

Na tabela 3 foram extraídos os dados da literatura pertinente a respeito da proporção de pacientes nos quais foram detectadas lesões de córnea, alterações ungueais, alterações puntiformes palmares, acroceratose, máculas hemorrágicas e lesões de mucosa.

**TABELA 3** Dados da literatura pertinente evidenciando a proporção de pacientes com sinais clínicos observados na doença de Darier-White.

SINAL	No.	PROPORÇÃO ± D.P.	REFERÊNCIAS
LESÃO DE CÓRNEA	21	80,95% ± 8,57%	BLACKMAN ET AL <sup>11</sup>
ALT. UNGUEAL	75	90,67% ± 3,36%	MUNRO <sup>71</sup>
	163	96,32% ± 1,47%	BURGE E WILKINSON <sup>23</sup>
ALT..PUNT. PALM.	75	86,67% ± 3,92%	MUNRO
	145	84,14% ± 3,03%	BURGE E WILKINSON
ACROCERATOSE	75	72,00% ± 5,18%	MUNRO
	145	48,28% ± 4,15%	BURGE E WILKINSON
MÁC. HEMOR.	145	6,21% ± 2,00%	BURGE E WILKINSON
LES. MUCOSA	145	15,17% ± 2,98%	BURGE E WILKINSON

As tabelas de 4 a 9 mostram os resultados da comparação dois a dois de quatro sinais clínicos da doença de Darier-White, quanto à presença de ambos (++), ausência de ambos (--) e presença de apenas um dos sinais (+- e -+) nos 19 pacientes estudados. Visto que os resultados ++ e -- podem ser classificados como concordantes e os resultados +- e -+ como discordantes a proporção de indivíduos foi comparada em cada caso, ++ e -- à de indivíduos +- e -+ a fim de testar a hipótese nula de que a razão concordantes:discordantes não

difere significativamente de 1:1. Os resultados dessas comparações estão expressos na tabela 10.

**TABELA 4.**

		LESÃO DE CÓRNEA		
		+	-	Total
ALTERAÇÃO	+	14	4	18
UNGUEAL	-	1	0	1
<b>Total</b>		15	4	19

**TABELA 5.**

		LESÃO DE CÓRNEA		
		+	-	Total
ALTERAÇÃO	+	11	2	13
PUNTIFORME	-	4	2	6
PALMAR				
<b>Total</b>		15	4	19

**TABELA 6.**

		LESÃO DE CÓRNEA		
		+	-	Total
ACROCERATOSE	+	9	3	12
	-	6	1	7
<b>Total</b>		15	4	19

**TABELA 7.**

		ALTERAÇÃO UNGUEAL		
		+	-	Total
ALTERAÇÃO	+	13	0	13
PUNTIFORME	-	5	1	6
PALMAR				
<b>Total</b>		18	1	19

**TABELA 8.**

		ALTERAÇÃO UNGUEAL		
		+	-	Total
ACROCERATOSE	+	12	0	12
	-	6	1	7
Total		18	1	19

**TABELA 9.**

		ALTERAÇÃO PUNTIFORME PALMAR		
		+	-	Total
ACROCERATOSE	+	9	3	12
	-	4	3	7
Total		13	6	19

**TABELA 10** Resultados dos testes de hipótese nula de que a razão concordantes:discordantes não difere significativamente de 1:1

SINAIS CLÍNICOS	CONCORD.	DISCORD.	$\chi^2_{(1)}$	
1- LC X AU	14	5	4,263	P<0,05
			corrigido 3,368	0,05<P<0,10
2- LC X APP	13	6	2,579	0,10<P<0,20
3- LC X ACR	10	9	0,053	0,80<P<0,90
4- AU X APP	14	5	4,263	P<0,05
			corrigido 3,368	0,05<P<0,10
5- AU X ACR	13	6	2,579	0,10<P<0,20
6- APP X ACR	12	7	1,316	0,50<P<0,70



Os dados contidos nas tabelas do capítulo de Resultados são uma demonstração veemente de que, além das pápulas ceratóticas foliculares e parafoliculares as quais, em última análise, caracterizam a doença de Darier-White, existem outras manifestações clínicas que devem ser levadas em conta nessa afecção, tais como lesões de córnea, alterações ungueais, alterações puntiformes palmares e acroceratose que, pela sua alta frequência, constituem importantes ferramentas auxiliares para o correto diagnóstico da entidade nosológica em questão.

Deixando de lado o exame histopatológico, que, na prática, elucida a hipótese diagnóstica, os aspectos clínicos devem ser considerados conjuntamente nos casos que se nos apresentam no exercício diário, principalmente em crianças atópicas que apresentam ceratose folicular exuberante ou líquen espinuloso. Nesses casos fica difícil diferenciar as duas entidades, principalmente devido à resistência natural dos pais à realização de uma biópsia em seus filhos e ao fato de que, antes dos dez anos, a erupção cutânea característica da doença de Darier-White ainda não se manifestou. Além disso, os outros sinais auxiliares, como alterações ungueais, exceção feita às

faixas vermelhas e brancas, não são específicas para se garantir um diagnóstico preciso que, portanto, possibilite um prognóstico evolutivo.

As alterações palmares puntiformes (palmar pits) também não mostram especificidade, pois aparecem em outras entidades nosológicas, como alguns tipos de ceratoderma palmo plantar e pitiríase rubra pilar.

A acroceratose verruciforme também confunde o clínico, tanto pela história (pois este aspecto clínico pode aparecer como afecção de natureza familiar isoladamente<sup>5</sup>), quanto pelo fato de não ser específico da doença de Darier-White, pois ocorre conjuntamente com outras entidades genéticas como a poiquiloderma de Rothmund Thompson<sup>106</sup>.

Os quatro sinais clínicos mais freqüentes nos pacientes examinados (Tabela 2) manifestaram-se em proporções semelhantes às assinaladas na literatura específica exceto no concernente à freqüência de acroceratose observada por Burge e Wilkinson<sup>20</sup>, como mostra a tabela 3.

A comparação destes resultados poderia indicar a um pesquisador desavisado que um sinal importante como a lesão de córnea não acrescenta muito ao esclarecimento diagnóstico. Entretanto, uma análise percuciente permite concluir que a alta especificidade dessa lesão constitui um traço decisivo para a elucidação dos casos, sendo, portanto, imprescindível para o diagnóstico diferencial, possibilitando assim, prognóstico seguro e, conseqüentemente, uma informação genética segura a respeito dos riscos de recorrência familiar.

Assim, pacientes portadores de *nevus* acantolíticos e disqueratósicos com lesões ungueais ipsolaterais como os citados por Munro e col.<sup>72</sup>, antes de serem considerados como mutação somática, deveriam ser submetidos a exame de córnea. Se eventualmente, tiverem essas lesões oculares bilateralmente chegar-se-ia, facilmente à conclusão de que são realmente, portadores do gene da doença de Darier-White, o que modificaria, é claro, o aconselhamento genético.

O presente trabalho não pôde, infelizmente, alcançar maior amplitude, dada a impossibilidade de examinarmos os familiares colaterais dos pacientes. Caso isso fosse realizado, poderíamos, contingencialmente, achar a

lesão de córnea em outros indivíduos da família sem as manifestações cutâneas e ungueais, visto que essa doença é dominante e de expressividade variável.

Concluindo, podemos afirmar, que a lesão de córnea na doença de Darier-White é tão importante para o seu diagnóstico quanto os nódulos de Lisch o são para a neurofibromatose, visto que eles podem aparecer isoladamente como a única manifestação clínica do gene da doença de von Recklinghausen.

### **XIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA**

---

## BIBLIOGRAFIA

1. ACKERMAN A B. FOCAL ACANTHOLYTIC DYSKERATOSIS. **ARCH DERMATOL**, 106:702-706, 1972.
2. AYRES JR S. DARIER DISEASE RESPONDS TO THE SYNERGISM OF VITAMIN A AND E. **INT J DERMATOL**, 2:65, 1985.
3. AYRES JR S, MIHAN R. KERATOSIS FOLLICULARIS (DARIER'S DISEASE). **ARCH DERMATOL**, 106:909-910, 1972.
4. BABA T, YAOITA H. UV RADIATION AND KERATOSIS FOLLICULARIS. **ARCH DERMATOL**, 120:1484-1487, 1984.
5. BADEN H P. ENFERMEDAD DE DARIER-WHITE (QUERATOSIS FOLICULAR) Y TRANSTORNOS HIPERQUERATOSICOS DIVERSOS. In: FITZPATRICK ET AL. **DERMATOLOGIA EM MEDICINA GENERAL**. 3a. ed. BUENOS AIRES, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, 1988. p.646
6. BARRETT J F R, MURRAY L A, MACDONALD H N. DARIER'S DISEASE LOCALIZED TO THE VULVA. CASE REPORT. **BR J OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**, 96:997-999, 1989.
7. BARRON L, BURKHART C G. THE TREATMENT OF DARIER'S DISEASE: AN UPDATE. **INT J DERMATOL**, 26:334, 1987.
8. BECK JR L A, FINOCCHIO A F, WHITE J P. DARIER'S DISEASE:A KINDRED WITH A LARGE NUMBER OF CASES. **BR J DERMATOL**, 97 :335-339, 1977.
9. BERNHARD J D, PATHAK M A, KOICHEVAR I E, PARRISH J A. REACCIONES ANORMALES A LA RADIACION ULTRAVIOLETA. In: FITZPATRICK ET AL. **DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL**. 3a. ed. BUENOS AIRES, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, 1988. p.1644-1672
10. BERTH-JONES J, HUTCHINSON P E. DARIER'S DISEASE WITH PERI-FOLLICULAR DEPIGMENTATION. **BR J DERMATOL**, 120:827-830, 1989.
11. BLACKMAN H J, RODRIGUES M M, PECK G L. CORNEAL EPITHELIAL LESIONS IN KERATOSIS FOLLICULARIS (DARIER'S DISEASE). **OPHTHALMOLOGY**, 87:931-942, 1980.
12. BLANCHET-BARDON C, DURAND-DELORM M, NAZZARO V, BEDANE C, MARIANO A, MIMOZ C, P.A. ACROKERATOSE VERRUCIFORME DE HOPF OU MALADIE DE DARIER ACRAL. **ANN DERMATOL VENEREOL**, 115 :1229-1232, 1988.
13. BORK K, HOEDE N, KORTING G W. GENODERMATOSSES. In:\_\_\_\_\_. **DOENCAS E SINTOMAS DA CAVIDADE BUCAL**. SAO PAULO, EDITORA MANOLE LTDA, 1988. p.238

## BIBLIOGRAFIA

14. BRENNER S, ILIE B. DARIER'S DISEASE ASSOCIATED WITH JUVENILE CANITIES. **J AM ACAD DERMATOL**, 13:840, 1985.
15. BURDA C D, WINDER P R. ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE (FABRY'S DISEASE) IN FEMALE SUBJECTS. **AMER J MED**, 42:293-301, 1967.
16. BURGE S M, FENTON D A, DAWBER R P R, LEIGH I M. DARIER'S DISEASE: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY USING MONOCLONAL ANTIBODIES TO HUMAN CYTOKERATINS. **BR J DERMATOL**, 118:629-640, 1988.
17. BURGE S M, GARROD D R. AN IMMUNOHISTOLOGICAL STUDY OF DESMOSOMES IN DARIER'S DISEASE AND HAILEY-HAILEY DISEASE. **BR J DERMATOL**, 124:242-251, 1991.
18. BURGE S M, MILLARD P R, WOJNAROWSKA F, RYAN T J. DARIER'S DISEASE: A FOCAL ABNORMALITY OF CELL ADHESION. **J CUTAN PATHOL**, 17:160-164, 1990.
19. BURGE S M, RYAN T J, CEDERHOLM-WILLIAMS S A. DARIER'S DISEASE: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY USING ANTIBODIES TO PROTEASES. **BR J DERMATOL**, 121:613-621, 1989.
20. BURGE S M, WILKINSON J D. DARIER-WHITE DISEASE: A REVIEW OF THE CLINICAL FEATURES IN 163 PATIENTS. **J AM ACAD DERMATOL**, 27:40-50, 1992.
21. BURGE S M, WILKINSON J D, MILLER A J, RYAN T J. THE EFFICACY OF AN AROMATIC, TIGASON (ETRETINATE), IN THE TREATMENT OF DARIER'S DISEASE. **BR J DERMATOL**, 104:675-679, 1981.
22. CAPDEVILA E F, RUBIO F C. ACATOLISIS. **PIEL**, 2:203-208, 1987.
23. CARNEY J F, CAROLINE N L, NANKERVIS G A, POMERANZ J R. ECZEMA VACCINATUM AND ECZEMA HERPETICUM IN DARIER DISEASE. **ARCH DERMATOL**, 107:613-614, 1973.
24. CHALET M, GROVER R, ACKERMAN A B. TRANSIENT ACANTHOLYTIC DERMATOSIS. **ARCH DERMATOL**, 113:431-435, 1977.
25. CLARK JR R D, HAMMER C J, PATTERSON S D. A CUTANEOUS DISORDER (DARIER'S DISEASE) EVIDENTLY EXACERBATED. **PSYCHOSOMATICS**, 27(11):800-80119, 1986.
26. COGAN D G, KUWABARA T, DONALDSON D, COLLINS E. MICROCYSTIC DYSTROPHY OF THE CORNEA. A PARTIAL EXPLANATION FOR ITS PATHOGENESIS. **ARCH OPHTHALMOL**, 92:470-472, 1974.

## BIBLIOGRAFIA

27. COHEN I K, KRAEMER K H, PECK G L. CORNIFYING DARIER'S DISEASE. A UNIQUE VARIANTE II. SURGICAL TREATMENT. **ARCH DERMATOL**, 112:504-506, 1976.
28. COLVER G B, GAWKRODGER D J. VESICULO-BULLOUS DARIER'S DISEASE. **BR J DERMATOL**, 126:416-417, 1992.
29. CORNELISON R L, SMITH E B, KNOX J M. GUTTATE LEUKODERMA IN DARIER'S DISEASE. **ARCH DERM**, 102:447-450, 1970.
30. COULSON I H, MISCH K J. HAEMORRHAGIC DARIER'S DISEASE. **J R SOC MED**, 82:365-366, 1989.
31. DELLON A L, PECK G L, CHRETIEN P B. HYPOPHARYNGEAL AND LARYNGEAL INVOLVEMENT WITH DARIER DISEASE. **ARCH DERMATOL**, 111:744-746, 1975.
32. DENICOFF K D, LEHMAN Z A, RUBINOW D R, SCHMIDT P J, PECK G L. SUICIDAL IDEATION IN DARIER'S DISEASE. **J AM ACAD DERMATOL**, 22:196-198, 1990.
33. DEROO H, VAN HECKE E, CUELENAERE C, KUDSI S. DARIER'S DISEASE-DYSKERATOSIS FOLLICULARIS. **DERMATOLOGICA**, 180:191, 1990.
34. DESNICK R J, DOUGHMAN D J, RILEY F C, WHITLEY C B. FABRY KERATOPATHY: MOLECULAR PATHOLOGY OF THE CHLOROQUINE-INDUCED PHENOCOPY. **AM J HUM GENETICS**, 26:26A, 1974.
35. DESNICK R J, SWEeley C C. ENFERMEDAD DE FABRY: DEFICIENCIA DE GALACTOSIDASE A (ANGIOQUERATOMA CORPORAL DIFUSO UNIVERSAL). In: FITZPATRICK ET AL. **DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL VOL.2**. 3a. ed. BUENOS AIRES, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, 1988. p.1922-1945
36. DICKEN C H, BAUER E A, HAGEN P G, KRUEGER G G, MARKS J G, MCGUIRE J S, SCHACHNER. ISOTRETINOIN TREATMENT OF DARIER'S DISEASE. **J AM ACAD DERMATOL**, 6:721-725, 1982.
37. DUPRE A, BONAFE J L. **ENCICLOPEDIA MEDICO-CHIRURGICALE LES PAPULES FOLLICULAIRES-12.370 A 10**. PARIS, EDITIONS TECHNIQUES PARIS DERMATOLOGIE, 1981. 2 v.
38. FANTI P A, MORELLI R, POMPOLI F, REGGIANI M. NEVO EPIDERMICO ACANTOLITICO DISCHERATOSICO A DISPOSIZIONE ZONALE. **GIORNALE ITALIANO DI DERMATOL E VENEREOL**, 124:111-113, 1989.
39. FORTIER P, DELESTRE I, EON F, SCHNITZLER L. SURINFECTION VIRALE RECIDIVANTE D'UNE MALADIE DE DARIER CHEZ DEUX JUMELLES. **ANN DERMATOL VENEREOL**, 106:919-921, 1979.

## BIBLIOGRAFIA

40. FORTIER P, VERRET J L, BAUDOUX C, SCHNITZLER L. MALADIE DE DARIER AIGUE REGRESSIVE. **ANN DERMATOL VENEREOL**, 106 :915-917, 1979.
41. GAUCHER E. TRAITE DE MEDICINE XIV. In:\_\_\_\_\_. **MALADIES DE LA PEAU**. PARIS, LIBRAIRE J-B. BAILLIERE ET FILS, 1909. p.197-199
42. GILGOR R S, CHIARAMONTI A, GOLDSMITH L A, ET AL. EVALUATION OF 13 CIS-RETINOIC ACID LAMELLAR ICHTHYOSIS, PITYRIASIS RUBRA PILARIS AND DARIER'S DISEASE. **CUTIS**, 25:380-382, 1980.
43. GIMENEZ M J C, BERNAL P A M. ENFERMEDAD DE DARIER-WHYTE (DISQUERATOSIS FOLICULAR). **PIEL**, 4:171-177, 1989.
44. GOLDSMITH L A. ALTERACOES CUTANEAS EN LOS DEFECTOS DEL METABOLISMO AMINOACIDO: TIROSINEMIAII, FENILCETONURIA Y ACIDURIA. In: FITZPATRICK ET AL. **DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL VOL. 2**. 3a. ed. BUENOS AIRES, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, 1988. p.1808
45. GOTTLIEB S K, LUTZNER M A. DARIER'S DISEASE, AN ELECTRON MICROSCOPIC STUDY. **ARCH DERMATOL**, 107:225-230, 1973.
46. GRAHAM-BROWN R A C, MANN B S, DOWNTON D, SARKANY I. DARIER'S DISEASE WITH SALIVARY GLAND OBSTRUCTION. **J R SOC MED**, 76 :609-611, 1983.
47. HARRIST T J, MURPHY G F, MIHN M C. ORAL WARTY DYSKERATOMA. **ARCH DERMATOL**, 116:929-931, 1980.
48. HAY R J. CHRONIC DERMATOPHIRTE INFECTIONS. I. CLINICAL AND MYCOLOGICAL FEATURES. **BR J DERMATOL**, 106::1-7, 1982.
49. HEYMANN W R. WARTY DYSKERATOMA APPEARING IN A PATIENT WITH DARIER'S DISEASE. **INT J DERMATOL**, 27:521-522, 1988.
50. HORI Y, ISURU N, NUMURA M. BULLOUS DARIER'S DISEASE. **ARCH DERMATOL**, 118:278-279, 1982.
51. HORN F, GEBHART W, LUGER I. DERMATOSE ACANTHOLYTIQUE TRANSITOIRE (GROVER). **ANN DERMATOL VENEREOL**, 105:581-585, 1978.
52. ITIN P, BUCHNER S A, GLOOR B. DARIER'S DISEASE AND RETINITIS PIGMENTOSA: IS THERE A PATHOGENETIC RELATIONSHIP?. **BR J DERMATOL**, 119:397-402, 1988.
53. JEDASOTHY B V, HUMENIUK J M. DARIER'S DISEASE: A PARTIALLY IMMUNODEFICIENT STATE. **J INVEST DERMATOL**, 76:129-132, 1981.

## BIBLIOGRAFIA

54. KARTENBECK J, SCHMID E, FRANKE W W, GEIGER B. DIFFERENT MODES OF INTERNALIZATION OF PROTEINS ASSOCIATED WITH ADHAERENS JUNCTIONS AND DESMOSOMES: EXPERIMENTAL..... **EMBO J**, 1 :725-732, 1982.
55. KLEIN A, BURNS L, LEYDEN J J. RECTAL MUCOSA INVOLVEMENT IN KERATOSIS FOLLICULARIS. **ARCH DERMATOL**, 109:560-561, 1974.
56. KRACHMER J H. DISCUSSION. **OPHTHALMOLOGY**, 87:942-943, 1980.
57. LAUHARANTA J, KANERVA L, TURJANMAA K, GEIGER J M. CLINICAL AND ULTRASTRUCTURAL EFFECTS OF ACITRENTIN IN DARIER'S DISEASE. **ACTA DERM VENEREO (STOCKH)**, 68:492-498, 1988.
58. LEVER W F, SCHAUMBURG-LEVER G. ENFERMEDADES CONGENITAS (GENODERMATOSIS). In:\_\_\_\_\_. **HISTOLOGIA DE LA PIEL**. 5a. ed. BUENOS AIRES, INTERMEDICA, 1979. p.63
59. LOWAHAGEN GUN-BRITT, MICHAELSSON G, MABACKEN H, PETTERSON U, VAHLQUIST A. EFFECTS OF ETRETINATE (RO 10-9359) ON DARIER'S DISEASE. **DERMATOLOGICA**, 165:123-130, 1982.
60. MAHRLE G, MEYER-HAMME S, IPPEN H. ORAL TREATMENT OF KERATINIZING DISORDERS OF SKIN AND MUCOUS MEMBRANES WITH ETRETINATE. **ARCH DERMATOL**, 118:97-100, 1982.
61. MATSUOKA L Y, WORTSMAN J, McCONNACHIE P. RENAL AND TESTICULAR AGENESIS IN A PATIENT WITH DARIER'S DISEASE. **AM J MED**, 78 :873-877, 1985.
62. McKUSICK V A. DARIER-WHITE DISEASE (KERATOSIS FOLLICULARIS). In:\_\_\_\_\_. **MENDELIAN INHERITANCE IN MAN**. 7. ed. LONDRES, THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY PRESS, 1986. p.186
63. MELNIK B, GLUK S, JUNGBLUT R M, GOERZ G. RETROSPECTIVE RADIOGRAPHIC STUDY OF SKELETAL CHANGES AFTER LONG-TERM ETRETINATE THERAPY. **BR J DERMATOL**, 116:207-212, 1987.
64. MENNE T, NIELSEN A O. BONE CYSTS AND SPONTNEOUS FRACTURES IN TWO SIBLINGS WITH DYSKERATOSIS FOLLICULARIS DARIER. **ACTA DERMATOVENER (STOCKOLM)**, 58:366-367, 1977.
65. MICHAELSOON G, BERGAVIST A, VAHLQUIST A, VESSBY B. THE INFLUENCE OF TIGASON (RO 10-9359) ON THE SERUM LIPOPROTEINS IN MAN. **BR J DERMATOL**, 105:201-205, 1982.
66. MIER P D, VAN DEN H J, VAN ROSSUM E. PLASMA VITAMIN A LEVELS IN THE DYSKERATOSES. **BR J DERMATOL**, 92:73-75, 1975.

## BIBLIOGRAFIA

67. MILTON G P, PECK G L, FU J-JL, ET AL. EXACERBATION OF DARIER'S DISEASE BY LITHIUM CARBONATE. **J AM ACAD DERMATOL**, 23 :926-928, 1990.
68. MOHAMED K N. DARIER'S DISEASE AND CORNEAL OPACITY. **DERMATOLOGICA**, 182:205, 1991.
69. MOHD K N. LETTER. **INT J DERMATOL**, 2:65, 1985.
70. MOLINIE V, ENJOLRAS O, GUILLEMETTE J, LESSANA-LEIBOWITCH M, ESCANDE J P. NAEVUS OU HAMARTOME DE STARINK (NAEVUS EPIDERMIQUE ACANTHOLYTIQUE ET DYSKERATOSIQUE). **ANN DERMATOL VENEREOL**, 118:794-796, 1991.
71. MUNRO C S. THE PHENOTYPE OF DARIER'S DISEASE: PENETRANCE AND EXPRESSIVITY IN ADULTS AND CHILDREN. **BR J DERMATOL**, 127 :126-130, 1992.
72. MUNRO C S, COX N H. AN ACANTHOLYTIC DYSKERATOTIC EPIDERMAL NAEVUS WITH OTHER FEATURES OF DARIER'S DISEASE ON THE SAME SIDE OF THE BODY. **BR J DERMATOL**, 127:168-171, 1992.
73. NAZZARO V, ERMACORA E, SANTUCCI B, CAPUTO R. EPIDERMOLYTIC HYPERKERATOSIS: GENERALIZED FORM IN CHILDREN FROM PARENTS WITH SYSTEMIZED LINEAR FORM. **BR J DERMATOL**, 122:417-422, 1990.
74. OPITZ J M. TOPICOS RECENTES DE GENETICA CLINICA. In:\_\_\_\_\_. RIBEIRAO PRETO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENETICA, 1984. p.13
75. PARRISH E P, MARSTON J E, MATTEY D L ET AL. SIZE, HETEROGENEITY, PHOSPHORYLATION AND TRANSMEMBRANE ORGANISATION OF DESMOSOMAL GLYCOPROTEINS 2 AND 3(DESMOCOLLINS).... **J CELL SCI**, 96:239-248, 1990.
76. PECK G L, KRAEMER K H, WETZEL B, KLINGLER W G, COHEN I K. CORNIFYING DARIER DISEASE- A UNIQUE VARIANT. **ARCH DERMATOL**, 112:495-503, 1976.
77. PECK G L, YODER F W, OLSEN T G, ET AL. TREATMENT OF DARIER'S DISEASE, LAMELLAR ICHTHYOSIS, PITYRIASIS RUBRA PILARIS, CYSTIC ACNE AND BASAL CELL CARCINOMA. **DERMATOLOGICA**, 157 (SUPPL):11-12, 1978.
78. PERRY H D, FINE B S, CALDWELL D R. REIS-BUCKLERS DYSTROPHY. A STUDY OF EIGHT CASES. **ARCH OPHTHALMOL**, 97:664-670, 1979.
79. RAND R, BADEN H P. COMMENTARY:DARIER-WHITE DISEASE. **ARCH DERMATOL**, 119:81-83, 1983.

## BIBLIOGRAFIA

80. RIDLEY C M. DARIER'S DISEASE LOCALIZED TO THE VULVA. **BR J OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**, 98:112, 1991.
81. RODRIGUES M M, FINE B S, LAIBSON P R, ZIMMERMAN L E. DISORDERS OF THE CORNEAL EPITHELIUM. **ARCH OPHTHALMOL**, 92:475-482, 1974.
82. ROOK A J, WILKINSON D S, EBLING F J C. THE EPIDERMIS AND KERATINIZATIONS. **TEXTBOOK OF DERMATOLOGY**, 2:1045-1047, 1969.
83. SALO O P, VALLE M J. ECZEMA VACCINATUM IN A FAMILY WITH DARIER'S DISEASE. **BR J DERMATOL**, 89:417-422, 1973.
84. SHER N A, LETSON R D, DESNICK R J. THE OCULAR MANIFESTATION IN FABRY'S DISEASE.. **ARCH OPHTHALMOL**, 97:671, 1979.
85. SKERROW C J. PLASMIN INDUCES PEMPHIGUS-TYPE ACANTHOLYSIS IN NORMAL SKIN. **BR J DERMATOL**, 113:765, 1986.
86. SOPPI A M, SOPPI E, ESKOLA J, JANSEN C T J. CELL-MEDIATE IMMUNITY IN DARIER'S DISEASE:EFFECT OF SYSTEMIC RETINOID THERAPY. **BR J DERMATOL**, 106:141-152, 1982.
87. STARINK TH M, WOERDEMAN M J. UNILATERAL SYSTEMATIZED KERATOSIS FOLLICULARIS. A VARIANT OF DARIER'S DISEASE OR AN EPIDERMAL NEVUS. **BR J DERMATOL**, 105:207-213, 1981.
88. STORINO W D, BENNIN B, VAHL R. WARTY DYSKERATOMA OF THE LEG. **ARCH DERMATOL**, 112:1616, 1976.
89. TATNALL F M, SARKANY I. DARIER'S DISEASE COMPLICATED BY TRICOPHYTON RUBRUM INFECTION. **ARCH DERMATOL**, 122:623, 1986.
90. TEGNER E, JONSSON N. DARIER'S DISEASE WITH INVOLVEMENT OF BOTH SUBMANDIBULAR GLANDS. **ACTA DERM VENEREOL (STOCKH)**, 70 :451-452, 1990.
91. TELFER N R, BURGE S M, RYAN T J. VESICULO-BULLOUS DARIER'S DISEASE. **BR J DERMATOL**, 122:831-834, 1990.
92. TESSLER H H, APPLE D J, GOLDBERG M F. OCULAR FINDINGS IN A KINDRED WITH KYRLE DISEASE. **ARCH OPHTHALMOL**, 90:278-280, 1973.
93. THOMPSON A C, SHALL L, MORALEE S J. CLINICAL RECORDS DARIER'S DISEASE OF THE EXTERNAL EAR. **J LARYNGOL AND OTOL**, 106:725-726, 1992.
94. TYNER A L, FUCHS E. THE EXPRESSION OF THE HYPERPROLIFERATIVE KERATINS IS REGULATED AT THE POST TRANSCRIPTIONAL LEVEL (ABSTRACT). **J CELL BIOL**, 103:180, 1986.

## BIBLIOGRAFIA

95. VERNER E, SHTEINFELD M, ZUCKERMAN F. ECZEMA HERPETICUM IN A PATIENT WITH ETRETINATE. **J AMER ACAD DERMATOL**, 13:678-679, 1985.
96. VERRER J L, HALLIGON J, FORTIER P, SCHNITZLER L. MALADIE DE DARIER ZONIFORME. **ANN DERMATOL VENEREOL**, 106:917-919, 1979.
97. WATT F M, MATTEY D L, GARROD D R. CALCIUM-INDUCED REORGANISATION OF DESMOSOMAL COMPONENTS IN CULTURED HUMAN KERATINOCYTES. **J CELL BIOL**, 99:2211-2215, 1984.
98. WEINGEIST T A, BLODI F C. FABRY'S DISEASE: OCULAR FINDINGS IN A FEMALE CARRIER. **ARCH OPHTHALMOL**, 85:169-176, 1971.
99. WHITE J C. A CASE OF KERATOSIS (ICHITHIOSIS) FOLLICULARIS. **ARCH DERMATOL**, 119:72-80, 1983.
100. WHITLEY C B, ISAIL M Y, HEGER J J, PRYSTOWSKY E N, ZIPS D P. AMIODARONE PHENOCOPY OF FABRY'S KERATOPATHY. **JAMA**, 249:2177-2178, 1983.
101. WILKINSON J D, NARSDEN R A, DAWBER R P R. REVIEW OF DARIER'S DISEASE IN THE OXFORD REGION. **BR J DERMATOL, SUPPL** (15):15-16, 1977.
102. WILSON D J, KAY V, CHARIG M, HUGHES D G, CREASY T S. SKELETAL HYPEROSTOSIS AND EXTRAOSSEOUS CALCIFICATION IN PATIENTS RECEIVING LONG-TERM ETRETINATE (TIGASON). **BR J DERMATOL**, 119:597-607, 1988.
103. ZACHARIAE H. DERMABRASION IN DARIER'S DISEASE. **ACTA DERMATOVENER (STOCKHOLM)**, 59:184-185, 1978.
104. ZAIAS N, ACKERMAN A B. THE NAIL IN DARIER-WHITE DISEASE. **ARCH DERMATOL**, 107:193-199, 1973.
105. ZHAVI C, ROMANO, GOODMAN R M. IRIS (LISCH) NODULES IN NEUROFIBROMATOSIS. **CLINICAL GENETICS**, 29:51-55, 1986.