

# QUERATODERMIA PALMOPLANTAR EPIDERMOLÍTICA (TIPO VÖRNER) - CARACTERIZAÇÃO DE UMA FAMÍLIA E REVISÃO DA LITERATURA

Paulo Morais<sup>1</sup>, Lígia Peralta<sup>2</sup>, Fortunato Vieira<sup>3</sup>, José Matos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Pediatria/Consultant of Pediatrics, Serviço de Pediatria Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica/Consultant of Pathology, Histicit-Laboratório de Anatomia Patológica, Trofa, Portugal

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar Graduado e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant and Head of Dermatology Department, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

**RESUMO** – A queratodermia palmoplantar epidermolítica (queratodermia de Vörner) é uma doença da queratinização autossómica dominante caracterizada por espessamento difuso e não-transgressivo das regiões palmoplantares, na ausência de anomalias ectodérmicas associadas. Deve-se a mutações no gene da queratina 9 (KRT9) e, mais raramente, no gene da queratina 1 (KRT1). Apresentamos o caso de uma doente do sexo feminino (caso índice), com 16 meses de idade e filha de pais não-consanguíneos, que apresentava, desde o segundo mês de vida, hiperqueratose difusa com superfície amarelada e bordo eritematoso, limitada às superfícies palmares e plantares. As unhas, dentes, cabelo e mucosas eram normais e não se evidenciavam alterações noutros sistemas orgânicos. A investigação clínica permitiu identificar um total de 15 elementos da família com quadro clínico similar, sendo o ancestral comum um trisavô da mãe de origem italiana. Efetuou-se uma biópsia cutânea lesional na mãe, a qual mostrou marcada hiperqueratose ortoqueratótica e epidermolise da epiderme média e superior. O padrão de hereditariedade, o aspecto clínico e os achados histológicos eram compatíveis com o diagnóstico de queratodermia palmoplantar hereditária do tipo Vörner. Foi instituído tratamento com creme contendo ureia a 20% na criança e ureia a 30-50% na mãe com melhoria clínica satisfatória.

**PALAVRAS-CHAVE** – Queratodermia palmoplantar epidermolítica; Queratodermia de Vörner; Hiperqueratose epidermolítica; Queratina-9; Queratina-1.

## EPIDERMOLYTIC PALMOPLANTAR KERATODERMA (VÖRNER TYPE) - A FAMILY STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE

**ABSTRACT** – Epidermolytic palmoplantar keratoderma (Vörner's keratoderma) is an autosomal dominant disorder of keratinization characterized by diffuse, non-transgradient thickening of palms and soles, without associated ectodermal features. It is generally associated with mutations of the keratin 9 gene (KRT9), and rarely with the keratin 1 gene (KRT1). We herein report a 16-month-old female patient (index case), born to nonconsanguineous parents, presenting with thick, yellow and diffuse hyperkeratosis confined to the palms and soles since her second month of age. An erythematous band was evident at the edges of the keratosis. Nails, teeth, hair and mucosae were normal, and there were no anomalies in other organ systems. A thorough investigation revealed a total of 15 family members presenting similar clinical features, being the common ancestor an Italian great-great-grandfather of patient's mother. A lesional skin biopsy obtained from the mother revealed marked orthokeratotic hyperkeratosis with epidermolysis of upper and mid-epidermis. Both the inheritance pattern and the clinical-histological findings were consistent with hereditary palmo-

## Caso Clínico

plantar keratoderma of Vörner type. The patient and her mother were treated with 20% and 30-50% urea-containing creams, respectively, with satisfactory response.

**KEY-WORDS** – Keratoderma, palmoplantar, Epidermolytic; Keratoderma, palmoplantar; Keratin-9; Keratin-1.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr. Paulo Morais

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE

Av. Rei D. Duarte

3509-504 Viseu, Portugal

E-mail: paulomoraiscardoso@gmail.com

### INTRODUÇÃO

As queratodermias palmoplantares (QPP) representam um grupo complexo de doenças caracterizadas pela presença de hiperqueratose da pele das regiões palmoplantares. Podem ser divididas nas seguintes categorias:

- Formas hereditárias (autossómicas dominantes ou recessivas) apenas com alterações cutâneas, localizadas exclusivamente às palmas e plantas ou associadas a anomalias ectodérmicas mais extensas: QPP epidermolítica (QPPE, queratodermia de Vörner), QPP não-epidermolítica (QPPNE, queratodermia de Unna-Thost), Mal de Meleda, síndrome de Greither (QPP transgressiva e progressiva), entre outras (Tabela 1)<sup>1-5</sup>;
- Síndromes hereditárias com QPP associada, como a ictiose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congénita), ictiose congénita autossómica recessiva, síndrome de Sjögren-Larsson, eritroqueratodermias, síndrome de CEDNIK (cerebral dysgenesis, neuroathy,

ichthyosis, keratoderma), síndrome HOPP (hypotrichosis, acro-osteolysis / onychogryphosis, palmoplantar keratoderma, periodontitis) e doença de Darier<sup>4,5</sup>;

- Formas adquiridas, incluindo a psoríase, a pitiríase rubra pilar, a queratodermia paraneoplásica e as formas induzidas por fármacos (Tabela 2)<sup>6</sup>.

Não existe uma classificação completamente satisfatória para as QPP hereditárias. Espera-se que, no futuro, a aplicação de técnicas de biologia molecular possa ajudar a reclassificar estas doenças, ao demonstrarem que, por exemplo, distinções clássicas baseadas na morfologia não apresentam base biológica. A classificação clínica utilizada actualmente baseia-se: a) nas características morfológicas da queratodermia (difusa, focal ou punctata); b) na topografia das lesões (restrição às palmas e plantas, ou com atingimento das regiões extensoras das mãos e pés, joelhos e cotovelos, i.e., transgressivas); c) na presença de alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, geralmente em estruturas de

**Tabela 1 - Classificação das queratodermias palmoplantares hereditárias<sup>1-5</sup>.**

TIPO	PADRÃO DE HEREDITARIEDADE	SEM ALTERAÇÕES ECTODÉRMICAS ASSOCIADAS	COM ALTERAÇÕES ECTODÉRMICAS ASSOCIADAS
Difusa	AD	<b>Unna-Thost</b> (QPPNE) <b>Vörner</b> (QPPE) <b>Greither</b> (transgressiva e progressiva*) <b>Sybert</b> (mutilante, transgressiva)	<b>Vohwinkel</b> (mutilante, hiperqueratose em forma de estrelado-mar, surdez) <b>Huriez</b> (esclerodactilia, unhas hipoplásicas, CEC das palmas/ plantas) <b>Haim-Munk</b> (periodontite, aracnodactilia, acro-osteólise) <b>Clouston</b> (displasia ectodérmica hidrótica) <b>Bart-Pumphrey</b> (hiperqueratose do dorso dos dedos, surdez) <b>QPPNE com surdez neurossensorial</b> <b>Olmsted</b> (mutilante, placas queratóticas periorificiais)
	AR	<b>Mal de Meleda</b> (transgressiva) <b>Nagashima</b> (similar mas menos grave que o Mal de Meleda) <b>Gamborg-Nielsen</b> (mutilante) <b>Queratodermia acral</b> (difusa e estriada, mutilante)	<b>Papillon-Lefèvre</b> (QPP transgressiva, periodontite) <b>Naxos</b> (QPPNE, cabelo lanoso, CMP arritmogénica) <b>Bureau-Barrière-Thomas</b> (baquetamento digital e deformidade esquelética)
Focal (numular/estriada)	AD	<b>Calosidades dolorosas hereditárias</b> (QPPE focal, QPP numular) <b>Wachters/Brünauer-Fuhs-Siemens</b> (QPPNE focal, QPP estriada/ areata)	<b>Paquioníquia congénita</b> <b>Fred</b> (QPP focal, hiperqueratose oral) <b>Howel-Evans</b> (leucoqueratose oral, queratose pilar, tilose PP, cancro do esófago)
	AR		<b>Richner-Hanhart</b> (tirosinemia oculocutânea ou tipo II, ulceração córnea, atraso mental) <b>Paquioníquia congénita</b> <b>Jakac-Wolf</b> (QPP papuloverrucosa) <b>Carvajal-Huerta</b> (QPP estriada, cabelo lanoso e CMP dilatada esquerda) <b>Hanhart</b> (QPP com lipomas)
Punctata (papular)	AD	<b>Buschke-Fischer-Brauer/ Davies-Colley</b> (QPP punctata, queratose papulosa) <b>Queratose punctata dos sulcos palmares</b> (raça negra) <b>Acroqueratoelastoidose de Costa</b> (com elastorrexe) <b>Hiperqueratose acral focal</b>	
	AR		<b>Schöpf-Schultz-Passarge</b> (QPP punctata, quistos palpebrais, hipodontia e hipotricose)

AD – autossômico dominante, AR – autossômico recessivo, QPP – queratodermia palmoplantar, QPPNE – queratodermia palmoplantar não-epidermolítica, QPPE – queratodermia palmoplantar epidermolítica, CMP – cardiomiopatia, CEC – carcinoma espinocelular, PP – palmoplantar. \*Transgressiva e progressiva = transgrediens et progrediens.

origem ectodérmica; d) no padrão de hereditariedade (autossômico dominante ou recessivo); e) na presença ou ausência de hiperqueratose epidermolítica na histologia; f) na idade de início; g) na gravidade e curso da doença (mutilante, estável, progressiva) (Tabela 1)<sup>1,2,4,5</sup>. No entanto, o diagnóstico definitivo pode por vezes requerer estudos de genética molecular para demonstração de mutações em genes específicos<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Uma criança de 16 meses de idade (caso índice), primeira filha de pais não-consanguíneos nascida de termo, foi enviada à consulta de Dermatologia por espessamento cutâneo localizado às regiões palmoplantares e presente desde o segundo mês de vida. Não havia queixas de outros foros e o desenvolvimento psicomotor era normal para a idade. Ao exame físico

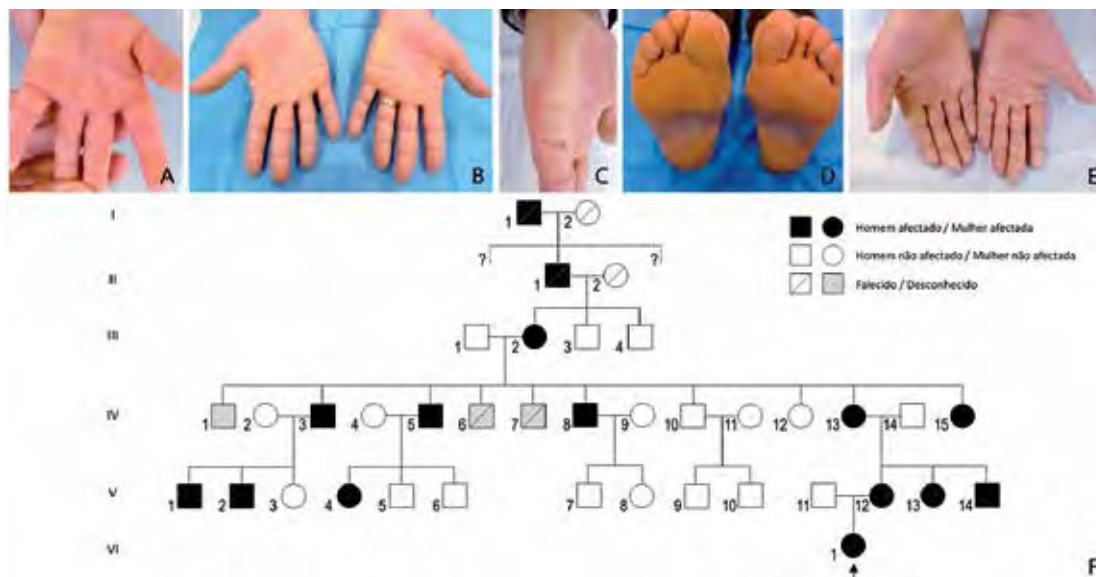
## Caso Clínico

**Tabela 2 - Queratodermias palmoplantares adquiridas<sup>4,6</sup>.**

- Queratodermia climatérica (doença de Haxthausen)
  - Queratodermia paraneoplásica (esófago, estômago, pâncreas, cólon, pulmão, mama, rim, bexiga)
  - Acroqueratose paraneoplásica de Bazex (carcinoma epidermóide do tracto gastrointestinal superior)
  - Acantose palmar, “palma em tripa” ou paquidermatoglia adquirida (estômago, pulmão)
  - Queratodermia aquagénica
  - Queratodermia associada a fármacos (ex.: arsénico, verapamil, quinacrina, metildopa, lítio, venlafaxina, ouro, fluorouracilo, bleomicina, hidroxiureia, doxorubicina, tegafur, catecibina, imatinib, glucano)
- 
- Calosidades
  - Eczema
  - Líquen plano
  - Psoríase
  - Pitiríase rubra pilar
  - Associada à SIDA
  - Tinha dos pés
  - Verrugas víricas
  - Sarna crostosa
  - Sífilis secundária
  - Lepra
  - Tuberculose verrucosa
  - Queratodermia blenorragica
  - Queratodermia associada a doenças sistémicas (mixedema, diabetes mellitus, linfedema crónico, acrocianose, livedo reticular, síndrome de Sézary, dieta pobre em proteínas e vitaminas)

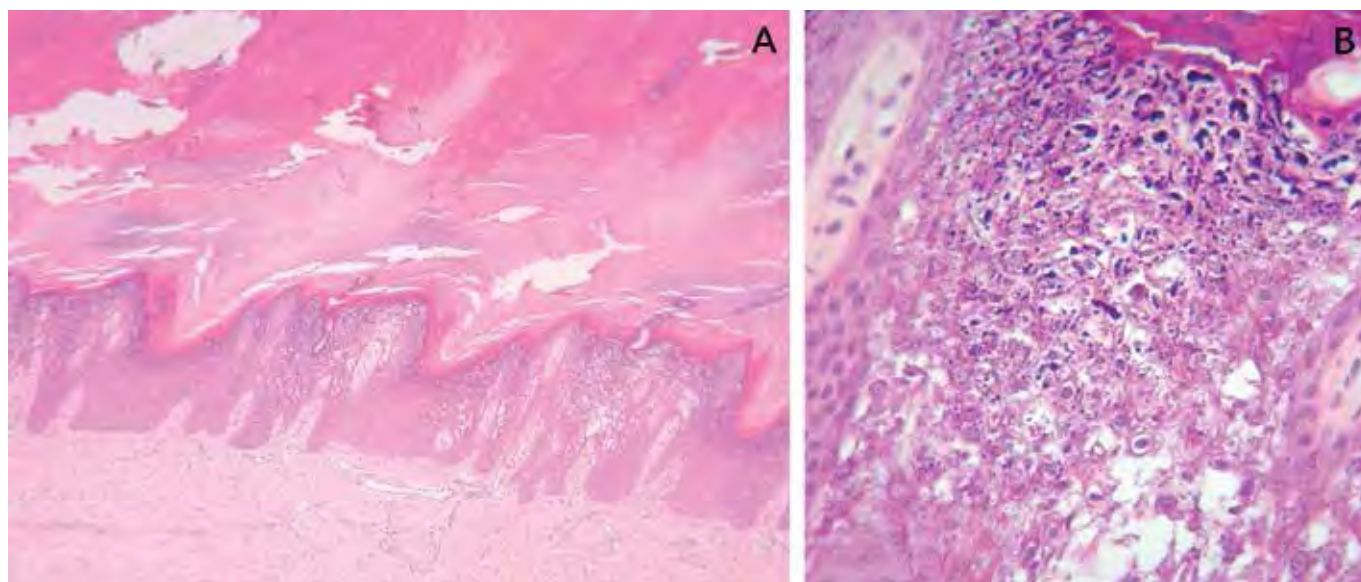
SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida.

observavam-se placas hiperqueratósicas difusas, de coloração amarelada e superfície oleosa e rugosa, mais pronunciadas nas áreas de pressão e nas palmas e com extensão para as superfícies laterais das mãos e dos pés (Fig. 1A). Não eram evidentes bolhas ou hiperidrose palmoplantar. As unhas, dentes, cabelo e mucosas eram normais e não se observam lesões no dorso dos dedos, joelhos ou cotovelos, nem alterações noutros sistemas orgânicos. A mãe apresentava um quadro clínico similar, também ele presente desde os primeiros meses de vida, embora a hiperqueratose fosse mais acentuada e se constatasse a presença de hiperidrose, ligeira descamação, eritema e hiperlinearidade da pele das palmas e plantas sem hiperqueratose, bem como de um halo eritematoso envolvendo o bordo bem delimitado da hiperqueratose ao nível das superfícies laterais das mãos e dos pés (Fig. 1B-D). Não havia envolvimento de outras topografias nem referência a incapacidade funcional. Uma anamnese detalhada permitiu identificar um total de 15 elementos da família afectados por quadro clínico sobreponível (8 homens, 7 mulheres), embora com grau variável de hiperqueratose, alguns deles apresentando hiperidrose, mas nenhum evidenciando lesões hiperqueratósicas extra-palmoplantares, envolvimento dos dentes, mucosa oral, anexos cutâneos ou de outros órgãos. O ancestral comum seria um



**Fig 1 -** Aspecto clínico da lactente (caso índice, A), da mãe (B, C, D) e da avó materna (E). Notar a presença de placas hiperqueratósicas de coloração amarelada, com acentuação dos sulcos palmares (A, B, E), o bordo abrupto e bem delimitado da hiperqueratose com evidência de um halo eritematoso (C) e o atingimento plantar (D). A análise do heredograma familiar (F) permitiu a identificação de pelo menos 15 elementos afectados pela doença (a seta identifica o probando/caso índice).

## Caso Clínico



**Fig 2** - Aspecto histológico. (A) Acentuada hiperqueratose ortoqueratótica, hipergranulose e acantose (HE, x5); (B) degenerescência vacuolar das camadas granulosa e espinhosa, sendo evidentes grânulos de querato-hialina grandes e irregulares (HE, x40).

trissavô da mãe do caso índice, de origem italiana (Fig. 1F). Os achados clínicos e o padrão de hereditariedade sugeriam tratar-se de uma queratodermia palmoplantar herdada de forma autossômica dominante, difusa e não mutilante. Para melhor esclarecimento efectuou-se uma biópsia cutânea lesional na mãe da doente. O exame histológico mostrou hiperqueratose ortoqueratótica marcada, hipergranulose, acantose e epidermólise da derme média e superior (Fig. 2). Foi assim possível efectuar o diagnóstico de QPP epidermolítica (queratodermia de Vörner). Foi instituído tratamento com creme contendo ureia a 20% na criança e ureia a 30-50% na mãe com resultados clínicos satisfatórios.

### DISCUSSÃO

A QPP epidermolítica hereditária ou queratodermia de Vörner (MIM #144200) é uma genodermatose rara descrita pela primeira vez por Vörner em 1901<sup>7</sup>. Clinicamente, não é possível distingui-la da queratodermia de Unna-Thost, a qual não apresenta epidermólise na histologia. Ambas as doenças são herdadas de forma autossômica dominante e manifestam-se por hiperqueratose palmoplantar difusa e não transgressiva, isto é, sem extensão para as superfícies dorsais das mãos e dos pés, e sem alterações ectodérmicas associadas. Curiosamente, Küster e Becker<sup>8</sup> reavaliaram a família originalmente descrita por Thost e concluíram que a

mesma apresentava características clínico-histológicas de QPP epidermolítica de Vörner.

É provável que a verdadeira prevalência da queratodermia de Vörner tenha sido subestimada no passado e que esta entidade seja na verdade a forma de QPP hereditária mais frequente<sup>9</sup>.

Em 1994, Reis *et al.* demonstraram que mutações dominantes negativas no gene que codifica a queratina 9 (KRT9), localizado no cromossoma 17q, estariam na origem da QPPE<sup>10</sup>. A queratina 9 é expressa nas camadas suprabasais da epiderme, sendo específica das palmas e das plantas, o que explica a restrição da queratodermia de Vörner àquelas regiões<sup>5,10</sup>. As mutações perturbam de forma marcada o conjunto de filamentos, causando agregação dos tonofilamentos e citólise<sup>4</sup>. Raramente, a doença pode dever-se a mutações no gene da queratina 1 (KRT1)<sup>11</sup>.

A QPPE é altamente penetrante e geralmente surge nos primeiros meses de vida<sup>4,5,10</sup>. Inicialmente evidencia-se um eritema palmoplantar que é rapidamente substituído pela hiperqueratose. A hiperqueratose apresenta uma coloração amarelada, amarelo-acastanhada ou acinzentada, é difusa, espessa e uniforme, podendo ser suave e oleosa ou irregular e verrucosa. Expande-se até às superfícies laterais das mãos e dos pés mas sem transgressão das mesmas, sendo comum apresentar bordos bem delimitados, abruptos e com um halo eritematoso circundante<sup>2,4,5,10</sup>. Pode observar-se acentuação da hiperqueratose nos locais de pressão e, por vezes,

## Caso Clínico

a presença de fissuras. A hiperidrose, a infecção por dermatófitos e a queratólise punctata têm sido descritas nesta entidade, embora sejam mais frequentes na QPP não-epidermolítica<sup>4</sup>. A presença de bolhas, particularmente durante a infância, parece dever-se à infecção secundária por dermatófitos e não ao defeito genético em si<sup>4</sup>. Foram ainda descritas outras manifestações clínicas, incluindo a hiperqueratose sobre as articulações interfalângicas (“almofadas”), joelhos e cotovelos, a mutilação digital, a camptodactilia e o espessamento ungueal sem onicodistrofia<sup>2,10,12,13</sup>. O curso da queratodermia de Vörner é estável, não havendo progressão ao longo da vida do doente, razão pela qual a doença é considerada uma QPP não-progressiva e não-transgressiva.

Do ponto de vista histológico a queratodermia de Vörner caracteriza-se pela presença de hiperqueratose epidermolítica. Observa-se hiperqueratose ortoqueratótica, hipergranulose, acantose e alterações vacuolares da camada granulosa e parte superior da espinhosa. As alterações vacuolares caracterizam-se pela presença de espaços claros perinucleares, acompanhada de material reticular citoplasmático, levemente corado, bem como grânulos eosinofílicos abundantes e irregulares<sup>14,15</sup>. A microscopia electrónica mostra que as inclusões intracitoplasmáticas observadas na microscopia óptica são compostas por agregados anormais de tonofilamentos e grânulos de querato-hialina aumentados<sup>14</sup>. O achado histológico de hiperqueratose epidermolítica não é patognomónico da QPPE, podendo observar-se noutras queratodermias (calosidades dolorosas hereditárias/QPP numular, tirosinemia oculocutânea/ síndrome de Richner-Hanhart) e em diversas doenças hereditárias (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congénita/ictiose epidermolítica, ictiose bolhosa de Siemens, alguns tipos de nevos epidérmicos) e adquiridas (acantoma epidermolítico, queratose solar epidermolítica, leucoplasia epidermolítica, lesões melanocíticas e actínicas, carcinoma espinocelular, quistos triquilémico e epidermóide, entre outras)<sup>15</sup>.

Conforme acima referido, o exame histológico é indispensável para o diagnóstico da queratodermia de Vörner (epidermolítica), uma vez que permite diferenciá-la da queratodermia de Unna-Thost (não-epidermolítica), a qual apresenta aspecto clínico e forma de hereditariedade similares, e dos casos ligeiros (com transgressão mínima) de queratodermia de Greither<sup>16</sup>. O diagnóstico diferencial com outras formas de QPP não é difícil, devido à presença de envolvimento palmo-plantar difuso sem transgressão nem pseudoainhum, ao seu padrão de hereditariedade e à ausência de alterações ectodérmicas associadas (Tabela 1). Assim,

no inquérito clínico e no exame físico é essencial determinar a morfologia e topografia da hiperqueratose, pesquisar a presença de queratoses em forma de estre-la-do-mar, bandas de constrição digitais, “almofadas” interdigitais, atrofia, lesões orais, quistos epidermóides, alterações ungueais, capilares, dentárias e da pigmentação, bolhas, surdez, manifestações neurológicas, cardiovasculares e oculares, predisposição a infecções e neoplasias<sup>4,16</sup>.

O tratamento da queratodermia de Vörner depende da gravidade dos sintomas, do grau de hiperqueratose e da idade do doente, podendo ser tópico ou sistémico. Os agentes queratolíticos tópicos incluem o ácido salicílico a 4-6% em vaselina ou ureia, propilenoglicol a 50% em água e cremes ou loções contendo ureia ou ácido láctico<sup>4,5</sup>. A oclusão com polietileno potencia os efeitos<sup>5</sup>. Em áreas de maior hiperqueratose pode efectuar-se o desbridamento mecânico com lâmina<sup>4</sup>. As sobreinfecções fúngica e bacteriana devem ser tratadas de forma adequada, se necessário com tratamento sistémico. Os retinóides sistémicos têm sido utilizados de forma eficaz na queratodermia de Unna-Thost, no Mal de Meleda, na síndrome de Papillon-Lefèvre e na síndrome de Wohwinkel. No entanto, na presença de hiperqueratose epidermolítica os retinóides sistémicos devem ser utilizados com precaução, uma vez que podem causar descamação acentuada, formação de bolhas e aumento da sensibilidade tátil e dolorosa<sup>4,5</sup>. O futuro poderá passar pelo desenvolvimento de terapias génicas específicas, quer inibindo a expressão do gene mutado, quer aumentando a expressão do alelo normal<sup>2</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Lucker GPH, Van De Kerkhof PCM, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratoses: an updated review and classification. *Br J Dermatol.* 1994; 131:1-14.
2. Ratnavel RC, Griffiths WA. The inherited palmoplantar keratodermas. *Br J Dermatol.* 1997; 137:485-90.
3. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol.* 2005; 23:15-22.
4. Krol AL. Keratodermas. *In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology.* Vol 1. 2<sup>nd</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2008. p777-89.
5. van Steensel MAM, Steijlen PM. Mendelian disorders of cornification (MEDOC): the keratodermas. *In: Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC, editors. Harpers's Textbook of Pediatric Dermatology.* Vol 2.

## Caso Clínico

- 3<sup>rd</sup> ed. Singapore: Blackwell Publishing Ltd; 2011. p120.1-120.26.
6. Patel S, Zirwas M, English JC 3<sup>rd</sup>. Acquired palmo-plantar keratoderma. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8:1-11.
  7. Vörner H. Zur Kenntnis des Keratoma hereditarium palmare et plantare. *Arch Dermatol Syph*. 1901; 56:3-31.
  8. Küster W, Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna-Thost with type Vörner. Thost's family revisited 110 years later. *Acta Derm Venereol*. 1992; 72:120-2.
  9. Hamm H, Happle R, Butterfass T, Traupe H. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner: is it the most frequent type of hereditary palmoplantar keratoderma? *Dermatologica*. 1988; 177:138-45.
  10. Reis A, Hennies HC, Langbein L, Digweed M, Mischke D, Drechsler M, et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nat Genet*. 1994; 6:174-9.
  11. Hatsell SJ, Eady RA, Wennerstrand L, Dopping-Hepenstal P, Leigh IM, Munro C, et al. Novel splice site mutation in keratin 1 underlies mild epidermolytic palmoplantar keratoderma in three kindreds. *J Invest Dermatol*. 2001; 116:606-9.
  12. Du ZF, Wei W, Wang YF, Chen XL, Chen CY, Liu WT, et al. A novel mutation within the 2B rod domain of keratin 9 in a Chinese pedigree with epidermolytic palmoplantar keratoderma combined with knuckle pads and camptodactyly. *Eur J Dermatol*. 2011; 21:675-9.
  13. Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, et al. Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*. 2011; 165:199-201.
  14. Mak KH. Epidermolytic palmoplantar keratoderma (Vörner's keratoderma). *HK Dermatol Venereol Bull*. 1999; 7:122-5.
  15. Requena L, Schoendorff C, Sanchez Yus E. Hereditary epidermolytic palmo-plantar keratoderma (Vörner type)--report of a family and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16:383-8.
  16. Machado AB, Tarnowsky RL, Amorim RM, Souza Filho JJ, Rigatti M. Hiperqueratose palmo-plantar epidermolítica (Vörner): relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2002; 77:593-603.