

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i2.10438>

Enfermedad de Darier

Darier's disease.

Andrea Ceret Pérez Pérez,¹ Irma Villanueva Cortés,² Eduardo Marín Hernández³

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Darier es una genodermatosis poco frecuente de carácter autosómico dominante, caracterizada por una mutación del gen ATP2A2 que condiciona alteraciones de la bomba de calcio SERCA2. Las lesiones elementales clásicas son pápulas queratósicas de aspecto seborreico. Los fármacos más prescritos para su tratamiento son: retinoides, esteroides y queratolíticos.

OBJETIVO: Detallar la epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas clásicas y sus variantes, así como el tratamiento basado en la bibliografía actual.

METODOLOGÍA: Revisión narrativa de la bibliografía científica reciente, de menos de cinco años, publicada en la base de datos PubMed. Las palabras clave utilizadas fueron: enfermedad de Darier, ATPasas transportadoras de calcio en el retículo sarcoplásmico, queratinocitos, desmosomas.

RESULTADOS: Se encontraron 102 artículos y se eligieron 20 por su relevancia.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Darier tiene una expresión clínica variable, por lo que debe tenerse un alto índice de sospecha para identificarla; el diagnóstico requiere la confirmación mediante una biopsia de piel. El tratamiento es con queratolíticos y retinoides, que han mostrado buenos resultados, aunque no siempre se logra la remisión total de las lesiones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Darier; ATPasas transportadoras de calcio en el retículo sarcoplásmico; queratinocitos; desmosomas.

Abstract

BACKGROUND: Darier's disease is a rare genodermatosis with an autosomal dominant inheritance pattern, characterized by a mutation in the ATP2A2 gene, which leads to alterations in the SERCA2 calcium pump. The classic primary lesions are keratotic papules with a seborrheic appearance. The most used therapeutic options include retinoids, steroids and keratolytics.

OBJECTIVE: To detail the epidemiology, pathogenesis, classic clinical manifestations and their variants, as well as treatment options based on current literature.

METHODOLOGY: A narrative review of recent scientific literature (published within the last five years) available in the PubMed database, using the keywords Darier's disease, sarcoplasmic reticulum calcium-transporting ATPases, keratinocytes, desmosomes.

RESULTS: A total of 102 articles were found, and 20 were selected for their relevance.

CONCLUSIONS: Darier's disease has a variable expression, requiring a high index of suspicion for diagnosis, which must be confirmed by a skin biopsy. Treatment consists of keratolytics and retinoids, which have shown good results, although complete remission of lesions is not always achieved.

KEYWORDS: Darier's disease; Sarcoplasmic reticulum calcium-transporting ATPases; Keratinocytes; Desmosomes.

¹ Residente de primer año de Medicina Interna.

² Dermatóloga. Práctica privada, Tehuacán, Puebla.

³ Dermatólogo, dermatopatólogo, jefe del Departamento de Dermatología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

<https://orcid.org/0009-0007-8519-0630>

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: diciembre 2023

Correspondencia

Andrea Ceret Pérez Pérez
ceret1234@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Pérez AC, Villanueva-Cortés I, Marín-Hernández E. Enfermedad de Darier. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (2): 196-203.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Darier es una rara dermatosis hereditaria de carácter autosómico dominante, con una expresión variable, que puede ser resultado de una mutación *de novo*. El gen mutado es el ATP2A2 que codifica la bomba de calcio SERCA2, localizada en el retículo endoplásmico; esta isoforma se expresa en la mayor parte de los tejidos.¹⁻⁴ En 1889 la reportaron Darier y White. Su prevalencia actual se encuentra entre 1 por cada 30,000 y 1-4 por cada 100,000 personas. Por lo general, esta dermatosis acantolítica inicia en la pubertad y tiene una evolución crónica y recidivante; afecta piel, las uñas y las membranas mucosas.^{5,6}

METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la bibliografía científica reciente, menor a cinco años, publicada en la base de datos PubMed. Las palabras clave utilizadas fueron: enfermedad de Darier, ATPasas transportadoras de calcio en el retículo sarcoplásmico, queratinocitos, desmosomas.

RESULTADOS

Se encontraron 102 artículos y se eligieron 20 por su relevancia.

Patogénesis

Las bombas SERCA son ATPasas de tipo P, codificadas por el gen ATP2A2; tienen como principal función mantener bajas concentraciones de Ca^{2+} en el citoplasma de todas las células. Estas bombas hidrolizan una molécula de ATP para llevar a cabo el transporte activo de iones de calcio hacia el interior del retículo endoplásmico.

El gen ATP2A2 afectado en la enfermedad de Darier codifica la isoforma 2 de la bomba de calcio ATPasa del retículo sarco-endoplásmico (*sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase*);

hasta el momento se han reportado más de 300 mutaciones en este gen.

El calcio tiene un papel fundamental en el ensamblaje de los desmosomas y las conexiones intercelulares, cualquier alteración en las concentraciones de este ion reduce la adhesión de los desmosomas a los filamentos de queratina, lo que produce pérdida de la unión entre los queratinocitos.^{7,8}

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Darier afecta la piel, las mucosas y las uñas, aunque también puede tener manifestaciones oculares y se le ha vinculado con trastornos psiquiátricos.

En alrededor del 70% de los pacientes las lesiones aparecen durante la infancia o en la pubertad; la lesión elemental característica es la pápula. Éstas son firmes, de aspecto grasoso e hiperqueratósico; de localización predominante en áreas seboreicas: frente y márgenes pilosos, tórax anterior, parte media de la espalda, orejas, pliegues nasolabiales y las zonas de flexión. Pueden agruparse formando grandes placas papilomatosas y, con frecuencia, producen mal olor y prurito; de manera menos común son dolorosas.^{4,7,9}

En cerca del 50-70% de los casos pueden encontrarse pápulas planas de color piel en el dorso de las manos y los pies. Las alteraciones en las uñas de las manos están presentes en la mayoría de los pacientes y son una pista diagnóstica importante; son un hallazgo menos común en los dedos de los pies. Estos signos consisten en bandas longitudinales blancas y rojas (leuconiquia y eritroniquia longitudinal), así como muescas en forma de V en el borde libre de la uña. Estos tres hallazgos asociados son un dato patognomónico. Las manifestaciones palmoplantares que pueden encontrarse consisten en depresiones pequeñas e irregulares llamadas *pits*.^{1,3}

Las lesiones mucosas aparecen como pápulas blancas con depresión central, de aspecto adoquinado. En los ojos puede manifestarse con lesiones en el borde anterior del párpado y pueden estar asociadas con blefaritis y ojo seco.¹

El **Cuadro 1** resume las características clínicas de la enfermedad de Darier.

La enfermedad de Darier puede afectar a varios individuos de una familia o, bien, sobrevenir como un caso aislado en pacientes sin antecedentes familiares. En 2020, Chew y Nguyen informaron un caso de enfermedad de Darier esporádica en una paciente de 75 años sin antecedentes familiares.¹⁰

También se han publicado casos de enfermedad de Darier secundarios a procesos neoplásicos o a quimioterapia. Ciertos tumores pueden secretar factores, como el factor de crecimiento transformante β , que puede interferir con la homeostasia del calcio en los queratinocitos, ya sea involucrando o independiente de la bomba SERCA2, como lo reportaron Abirami y Nabil en un hombre de 62 años con cáncer de próstata metastásico en 2020.¹¹

Skylar y su grupo informaron en ese año un caso de enfermedad de Darier secundaria a quimio-

radioterapia en un hombre de 78 años por un carcinoma urotelial de vejiga con diferenciación escamosa, con coinfección por herpes virus simple.¹²

Variantes clínicas

Se han descrito diversas formas de manifestación de la enfermedad de Darier:^{1,13,14}

- Segmentaria: una o más bandas unilaterales de pápulas queratósicas que siguen las líneas de Blaschko.
- Hemorrágica acral: máculas, pápulas o ampollas hemorrágicas localizadas en las extremidades; las lesiones pueden ser desencadenadas por estrés mecánico.
- Comedónica: afectación folicular que se manifiesta como comedones abiertos y cerrados que afectan, generalmente, el rostro.

Factores exacerbantes

Diversos factores ambientales (temperaturas altas, humedad, sudoración excesiva, radiación UV, fricción y factores personales como el embarazo y las infecciones -herpes simple-) pueden exacerbar o desencadenar los síntomas.^{2,4}

Cuadro 1. Características más comunes de la enfermedad de Darier^{1,2,3}

Sinonimia	Disqueratosis folicular, enfermedad de Darier-White
Mutación genética	Gen ATP2A2, que condiciona alteraciones en la bomba de calcio SERCA2
Manifestaciones clínicas	Pápulas hiperqueratósicas que afectan predominantemente áreas seboreicas
Topografía	Tórax anterior, parte media de la espalda, orejas, pliegues y zonas de flexión
Lesiones ungueales	Leuconiquia y eritroniquia longitudinal, así como muescas en forma de V en el borde libre de la uña
Lesiones palmoplantares	Depresiones puntiformes
Factores desencadenantes o exacerbantes	Radiación UV, altas temperaturas, humedad, estrés, infecciones

Enfermedades asociadas

Diversos estudios han evidenciado una relación entre la enfermedad de Darier y algunos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar. Éstos pueden vincularse con el estrés de padecer una afección crónica y recidivante; sin embargo, se ha informado que hay una cantidad mayor de mutaciones en el gen ATP2A2 en pacientes con enfermedad de Darier y psicosis que en sujetos sin psicosis, según lo reportado por Phoebe T. y Jason Caplan en 2020. Además, en estos trastornos psiquiátricos se han visto alteraciones en la homeostasia del calcio y algunos fármacos prescritos para su tratamiento han demostrado actividad en los canales de calcio.¹⁵

Diagnóstico

El hallazgo clínico de una dermatosis con pápulas queratósicas persistentes de color piel o marrón rojizo en áreas seborreicas y alteraciones en las uñas sugieren el diagnóstico. Se necesita el estudio histopatológico de piel para confirmarlo.¹

Histopatología

Existen dos hallazgos característicos en la biopsia de piel que son la acantólisis y la disqueratosis.¹

- Los cuerpos redondos (*corps ronds*) son queratinocitos acantolíticos que se caracterizan por ser redondos y agrandados, localizados de manera predominante en el estrato espinoso.^{3,7}
- Los cuerpos granulosos (*corps grains*) son granos que se encuentran en el estrato córneo y son células ovaladas y pequeñas con un citoplasma eosinófilico con haces de queratina colapsados.^{3,8}

Curso clínico y complicaciones

La enfermedad de Darier es de curso crónico con exacerbaciones frecuentes ocasionadas por factores ambientales, fármacos (principalmente bloqueadores de los canales de calcio) y personales como el embarazo. Las infecciones bacterianas, sobre todo por estafilococos, y micóticas son las complicaciones más frecuentes. Las complicaciones oculares incluyen placas en el margen palpebral y blefaritis crónica.¹

Tratamiento

No existe un tratamiento curativo. La finalidad del tratamiento es mejorar la apariencia de la piel, proporcionar alivio sintomático y reducir la hiperqueratosis.

Los principales tratamientos tópicos son los corticosteroides por sus propiedades antiinflamatorias y los retinoides tópicos por su capacidad de aplanar las lesiones y reducir la hiperqueratosis. La queratólisis también puede lograrse mediante la aplicación tópica de urea, glicerina o ácido láctico.³ Para pacientes con enfermedad grave o generalizada pueden indicarse retinoides sistémicos, incluida la isotretinoína, la acitretina, la alitretinoína y el atretinato, que son efectivos hasta en el 90% de los pacientes.^{1,3} Las opciones terapéuticas más aceptadas se resumen en el **Cuadro 2**.

En 2020 Legrand y colaboradores reportaron el caso de un hombre de 54 años con enfermedad de Darier asociada con ictiosis vulgar, que había tenido falla terapéutica con retinoides sistémicos. Se administró Ig IV a una dosis sustitutiva (0.4 g/kg cada tres semanas); después de cuatro infusiones, el paciente mejoró significativamente, con alivio sostenido tras dos años.¹⁶

Cuadro 2. Tratamiento de la enfermedad de Darier^{1,3,7}

Evitar factores desecadenantes	Radiación UV, altas temperaturas, humedad, estrés, infecciones
Tópico	Emolientes con urea o ácido láctico Sustitutos de jabón y antisépticos tópicos Corticosteroides de mediana y alta potencia Retinoides Fluoracilo Calcipotriol
Sistémico	Retinoides: acitretina 0.25 a 0.5 mg/kg/día, isotretinoína 0.5 mg/kg/dosis durante 16 semanas
Otros tratamientos	Terapia fotodinámica Ablación con láser

Además de los tratamientos médicos, también existen quirúrgicos y físicos, como la dermoabradición quirúrgica en la variedad verrucosa, la terapia fotodinámica, el láser CO₂ o Er:YAG, que han demostrado efectividad en lesiones poco extensas, pero no todos los pacientes responden lo suficiente.^{17,18}

En 2019 Soenen y colaboradores informaron el caso de un paciente de 57 años con enfermedad de Darier que afectaba más del 50% de la superficie corporal con previa falla terapéutica a acitretina y corticosteroides sistémicos y tópicos, al que se dio tratamiento combinado con alitretinoína a dosis de 30 mg/día y 5-fluoracilo tópico con remisión completa de las lesiones a los cuatro meses.¹⁹

Busto y colaboradores comunicaron en 2022 un caso de enfermedad de Darier tratado de manera exitosa con el inhibidor de la cinasa *Janus* (JAKi) baricitinib, seguido por la remisión sostenida de las lesiones cutáneas y la mitigación del prurito. No se observaron recurrencias después de nueve meses de seguimiento con buena tolerabilidad y ausencia de efectos secundarios. Al suprimir JAK1/JAK2, el baricitinib podría inhibir las señales proinflamatorias de varias citocinas que reducen la expresión de ATP2A2 en los brotes de enfermedad de Darier, lo que explica la remisión sostenida en el paciente descrito. Otro beneficio

observado en este caso fue la reducción excepcional del prurito.²⁰

En 2020 D'Acunto y colaboradores informaron el caso de un hombre de 65 años con enfermedad de Darier, con extensas áreas desepitelizadas similares a quemaduras que cubrían el 30% de la superficie corporal, en el que, además del tratamiento antibiótico, se trató la superficie afectada de manera similar a las quemaduras de espesor completo con un aloinjerto de piel engrapada en malla 2:1 con un grosor de 0.6 mm en su lugar bajo sedación completa. En las semanas siguientes se observó un rechazo limitado y una reepitelización progresiva con mejoría en el estado general del paciente.

La reparación completa de las áreas desepitelizadas se observó al final de las tres semanas de hospitalización; posteriormente el paciente recibió tratamiento con cremas hidratantes. A los dos meses de seguimiento, las áreas desepitelizadas habían mantenido su integridad.⁸

CONCLUSIONES

La enfermedad de Darier es una afección heredada de manera autosómica dominante por mutación del gen ATP2A2; esta mutación también puede ocurrir *de novo* en algunas ocasiones. En términos clínicos, la enferme-

dad de Darier tiene una expresión variable, por lo que debe tenerse un alto índice de sospecha para identificarla. El diagnóstico requiere la confirmación por el estudio histopatológico. El tratamiento es con queratolíticos y retinoides, que han demostrado buenos resultados, aunque no siempre se logra la remisión total de las lesiones. Recientemente se probaron otros medicamentos, como los inhibidores de la cinasa *Janus* y la aplicación de aloinjertos.

REFERENCIAS

- Hohl D. Darier disease, UpToDate 2022 https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/darier-disease?search=darier%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1
- Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol* 2016; 43: 275-279. <https://doi.org.10.1111/1346-8138.13230>
- Rogner DF, Lammer J, Zink A, et al. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* 2021; 10:1478-1501. <https://doi.org.10.1111/ddg.14619>
- Wikström E, Wikström J. Darier disease – A multi-organ condition? *Acta Derm Venereol* 2021; 101 (4): 783. <https://doi.org.10.2340/00015555-3770>
- Kang SY, Lee SY, Park JS, et al. Darier disease with psoriasis. *Medicina* 2022; 58: 902. <https://doi.org.10.3390/medicina58070902>
- Sehgal VN, Srivastava G. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. *Int J Dermatol* 2005; 44: 184-192. <https://doi.org.10.1111/j.1365-4632.2004.02408.x>
- Cooper SM y Burge SM. Darier's disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (2): 97-105. <https://doi.org.10.2165/00128071-200304020-00003>
- D'Acunto C, Catuscia O, Purpura V, et al. The use of allograft skin for the treatment of Darier disease. *Adv Skin Wound Care* 2020; 33 (10): 1-4. <https://doi.org.10.1097/01.ASW.0000694144.13825.59>
- Zhang XL, Zhang WY, Liu W, et al. Darier disease restricted to the buttocks. *JEADV* 2021; 35: e243-e307. <https://doi.org.10.1111/jdv.17019>
- Chew CY, Nguyen R. Sporadic late-onset Darier's disease. *Australas J Dermatol* 2020; 61 (4): pe436-e438. <https://doi.org.10.1111/ajd.13319>
- Pararajasingam A y Ponnambath N. Acquired Darier disease in a patient with metastatic prostate cancer: a paraneoplastic process? *Dermatol Online J* 2020; 26 (11): 10. <https://doi.org.10.5070/D32611047893>
- Westerdahl JS, Grant J, Sontheimer R, et al. Darier disease, radiation therapy, and herpesvirus - an unfortunate triad. *Dermatol Online J* 2021; 25 (8):10. <https://doi.org.10.5070/D327854698>
- Dhanaraj M, Geo D, Srinivasan S, et al. Late onset Darier's disease in a genetically predisposed individual: a case report. *PAMJ* 2022, 42 (208). <https://doi.org.10.11604/pamj.2022.42.208.32696>
- Phillips D, Gumparthy K, Farrar CW, et al. Localized Darier disease: three cases of type 1 segmental mosaicism. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47 (1): 167-169. <https://doi.org/10.1111/ced.14866>
- Hua PT, Caplan JP. Darier disease and neuropsychiatric illness: A dermatologic condition that is more than skin deep. *Psychosomatics* 2020; 61 (3): 281-283. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2019.07.008>
- Legrand A, Darrigade AS, Taieb A, et al. Response to low-dose intravenous immunoglobulin in a case of recalcitrant Darier disease. *JAAD Case Reports* 2020; 6 (3): 189-191. <https://doi.org.10.1016/j.jdc.2020.01.007>
- Drumm C, Hellen R, Lally A. Darier disease successfully treated with conventional photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36 (11): e921-e922. <https://doi.org/10.1111/jdv.18373>
- Kämmerer T, Wollenberg A, Engels L, et al. Chirurgische Therapie eines verrukösen Morbus Darier. *Hautarzt* 2020; 71 (Suppl 1): S60-S62. <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04643-x>
- Soenen A, Saint-Jean M, Daguzé J, et al. Combination of alitretinoin and topical 5-fluorouracil in Darier disease. *JAAD Case Rep* 2019; 5 (1): 75-77. <https://doi.org.10.1016/j.jdc.2018.09.024>
- Busto JM, Servera G, Mayor AP, et al. Response of Darier disease following treatment with baricitinib. *JAMA Dermatol* 2022; 158 (6): 699-701. <https://doi.org.10.1001/jamadermatol.2022.1021>

EVALUACIÓN

1. La enfermedad de Darier es:
 - a) una dermatosis rara de carácter hereditario, caracterizada por pápulas hiperqueratósicas de aspecto seborreico
 - b) una enfermedad inflamatoria poco común, caracterizada por la aparición de pápulas eritematosas
 - c) dermatosis caracterizada por la aparición de pápulas induradas en cualquier parte del cuerpo
 - d) una enfermedad inflamatoria muy común, caracterizada por pápulas pruriginosas
2. El patrón de herencia de la enfermedad de Darier es:
 - a) autosómico recesivo
 - b) dominancia incompleta
 - c) autosómico dominante
 - d) dominancia ligada al cromosoma X
3. El gen mutado en la enfermedad de Darier es:
 - a) ATP7B
 - b) ATP13A2
 - c) ATP2C1
 - d) ATP2A2
4. La bomba codificada por el gen afectado es:
 - a) SERCA5
 - b) SERCA2
 - c) SERCA16
 - d) SERCA3
5. La prevalencia actual de la enfermedad de Darier es de:
 - a) 1 de cada 500,000
 - b) 1 de cada 1,000
 - c) 1 de cada 30,000
 - d) 1 de cada 1,000,000
6. Es la opción que describe mejor la lesión elemental, característica de la enfermedad de Darier:
 - a) pápulas firmes de aspecto grasoso e hiperqueratósico, color amarillo parduzco, de distribución predominante en áreas seborreicas
 - b) pápulas hiperqueratósicas de localización predominante en las extremidades
 - c) pápulas seborreicas e hiperqueratósicas que se localizan con mayor frecuencia en la piel cabelluda
 - d) pápulas eritematoescamosas localizadas en áreas seborreicas
7. Es un hallazgo patognomónico de la enfermedad de Darier:
 - a) estrías longitudinales rojas en las uñas y onicólisis
 - b) estrías longitudinales blancas en las uñas y melanoniquia
 - c) leuconiquia y eritroniquia longitudinales y muescas en forma de V en el borde libre de la uña
 - d) leuconiquia y eritroniquia longitudinales acompañadas de onicólisis
8. Son factores que exacerban o desencadenan los síntomas:
 - a) alimentos picantes, estrés, fármacos
 - b) bajas temperaturas, estrés, alimentos irritantes
 - c) altas temperaturas, radiación UV, humedad
 - d) humedad, fricción, bajas temperaturas
9. Son hallazgos característicos en la histopatología:
 - a) disqueratosis y acantólisis
 - b) espongiosis y disqueratosis

- c) atrofia y epidermólisis
 - d) hipergranulosis y paraqueratosis
10. Representan las opciones terapéuticas actuales:
- a) esteroides orales, queratolíticos, analgésicos tópicos
 - b) esteroides orales, retinoides tópicos, antibióticos tópicos
 - c) retinoides tópicos u orales, esteroides tópicos, terapia fotodinámica
 - d) esteroides orales, antiinflamatorios tópicos, crioterapia