

Caso clínico

Enfermedad de Dowling-Degos

María Antonieta Domínguez Gómez,* Alberto Ramos Garibay,** Marisela Valencia Álvarez***

RESUMEN

La enfermedad de Dowling-Degos se transmite con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Se origina por una mutación a nivel del cromosoma 17, lo que genera alteraciones en las citoqueratinas 5 y 14. Clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas que siguen un patrón reticulado y que predominan en pliegues. Se acompaña de cicatrices periorales y lesiones de aspecto comedónico. Es más frecuente en mujeres en la cuarta década de la vida. En este artículo se comunica el caso de una paciente del sexo femenino, de 40 años con enfermedad de Dowling-Degos.

Palabras clave: Enfermedad de Dowling-Degos, citoqueratinas, mancha hiperpigmentada.

ABSTRACT

Dowling-Degos disease has an autosomal dominant variable penetrance. It is caused by a mutation in chromosome 17 that produces altered cytokeratins 5 and 14. Clinically it is characterized by reticulated hyperpigmented spots that prevails in folds and it is accompanied by perioral scars and injuries of pimple-like aspect. It's more frequent in women of the fourth decade of the life. In this article we report the case of a 40 year old female patient with Dowling-Degos disease.

Key words: Dowling-Degos disease, cytokeratins, hyperpigmented spots.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Dowling-Degos (EDD) es una dermatosis que se caracteriza clínicamente por la presencia de manchas hiperpigmentadas que siguen un patrón reticulado. Su mecanismo de transmisión hereditario es autosómico dominante, con penetrancia variable. En el 50% de los casos existen antecedentes familiares. Es progresiva, con un predominio en mujeres perime-nopáusicas.^{1,2}

La EDD fue descrita por primera vez por Behçet en 1932, como una variante de la *Acantosis nigricans*

no asociada a malignidad, en una mujer de 24 años, quien presentaba manchas hiperpigmentadas en las axilas.^{3,4} No fue hasta 1978, que Wilson Jones y Grice la denominan Enfermedad de Dowling-Degos.^{1,2} En el año 2006, Betz y colaboradores identificaron mutaciones de queratina 5 en el cromosoma 17p13^{1,5} en dos familias afectadas. En el 2007, Planko y colaboradores observaron que las queratinas 5 y 14 estaban involucradas en la formación de vesículas, y señalaron que esto podría estar asociado con un crecimiento anormal de la epidermis y con limitaciones en la transferencia de melanina, sustrato fisiológico de este padecimiento.¹⁻³

FISIOPATOLOGÍA

Recientemente, los análisis genéticos de pacientes con EDD demostraron que el responsable de la enfermedad es una mutación del gen de la queratina 5 en el cromosoma 12q.^{2,6}

* Jefa de la Clínica de Fototerapia.

** Dermatopatólogo.

*** Residente del cuarto año.

La haploinsuficiencia en un gen de queratina causa anomalías en el remodelamiento epitelial, mala focalización melanosómica y organización perinuclear alterada de los fenotipos de filamentos intermedios, descritos como moléculas beta-catenina, Raab27a y nesprinas.^{2,6-8} La inadecuada expresión de desmocolina altera la estabilidad de las beta-cateninas y la diferenciación epidérmica, mecanismo que potencialmente contribuye a la invaginación papilar. La haploinsuficiencia en K5 sugiere fuertemente que las queratinas son necesarias para la organización y adhesión celular, captura de melanosomas por queratinocitos, transporte de organelos y anclaje nuclear, lo que indica su participación en el transporte intracelular, función que se consideraba limitada a los microtúbulos y microfilamentos.^{7,8}

Se ha propuesto que la haploinsuficiencia de K5 causa un exceso de K14 soluble y sin pares, que no puede ser estabilizado en complejos heterodiméricos y filamentos asociados con K5, sustrato responsable de la fisiopatología de la EDD al competir con adaptadores de transporte.^{4,6,8}

La queratina 5 forma parte del filamento intermedio del citoesqueleto junto con la queratina 14 de la capa de queratinocitos basales. No sólo interactúa con las desmosomas y las hemidesmosomas, sino que también tiene un papel clave en la diferenciación epidérmica y la captura de melanosomas. Estos hallazgos se observan en las crestas invaginadas y alargadas anormales, lo mismo que el desorden en la pigmentación.^{2,6}

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas que adoptan un patrón reticulado. Predomina a nivel del cuello, pliegues, cara interna de muslos; con menor frecuencia afecta la piel cabelluda, cara, escroto y vulva. Su color varía desde un tono café claro a negro. Se puede acompañar por cicatrices periorales deprimidas (parecidas a las cicatrices de acné) o por lesiones de aspecto comedónico a nivel del cuello, espalda y márgenes de las axilas, además de quistes epidérmicos y triquilemicos.¹ Algunos pacientes refieren prurito.⁶ En la serie de Kut y colaboradores, se observó incremento de la pigmentación durante el embarazo y prurito en las áreas involucradas en un 50% de los casos. Además, se ha comunicado en algunas series su asociación con retraso mental.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con base en dos criterios:¹ a) presencia de manchas hiperpigmentadas con patrón reticulado a nivel de las áreas de flexión² y b) estudio histopatológico en el que se observan proliferaciones epidérmicas hiperpigmentadas con patrón filiforme, excepto en la capa de Malpighi. Inmediatamente por encima de estas proliferaciones se aprecia atrofia sin acantólisis. Estos crecimientos epidérmicos están formados por columnas irregulares constituidas por dos y hasta cuatro células de espesor, las cuales son más estrechas, más hiperpigmentadas y de menor tamaño celular a medida que se alejan del borde inferior de la epidermis.^{1,4,7,9}

Las ramificaciones epiteliales que descienden son tan acentuadas que dan origen a patrones denominados «tipo cornamenta». Se encuentran separadas unas de otras por zonas de piel sana. Los melanocitos se evidencian como «células claras», aisladas en la capa basal. La proporción melanocitos/queratinocitos basales no se ve alterada. Además, se aprecian crecimientos que se proyectan hacia la dermis, desde la parte superior de los folículos pilosebáceos, mostrando en ocasiones taponamiento folicular y quistes de retención, con islotes de células basaloideas, formando cúmulos sólidos que semejan un tricoepitelioma. En la dermis superior se encuentra un infiltrado inflamatorio leve con escasos melanófagos.^{1,9}

La característica histológica única de la EDD es la combinación de proliferaciones hiperpigmentadas que se originan tanto de la epidermis como de la pared folicular.¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con *Acanthosis nigricans*, donde las manchas tienen un aspecto aterciopelado, sin cicatrices periorales, ni lesiones de aspecto comedónico.⁴ Histológicamente hay papilomatosis acentuada y elongación de las crestas. Existe afección total del espesor de la epidermis, con hiperqueratosis variable, hiperpigmentación menos severa, sin afectación folicular,^{1,3} mientras que en la EDD no se observa papilomatosis.⁴

En la enfermedad de Gougerot-Carteaud, la papilomatosis es confluyente y reticulada. Clínicamente se caracteriza por manchas de color café, escamosas o aterciopeladas, placas y parches reticulados localizados en el tronco, y que puede también involucrar a la axila y el cuello, en cuyo caso son fácilmente con-

fundidas con EDD. Histológicamente, las lesiones se asemejan a las de *Acantosis nigricans*, con un patrón en espiral y sin incremento de la melanina.³

Síndromes lentiginosos: el léntigo representa un incremento en el número de melanocitos en la capa basal, sin formar ningún nido, mientras que un punto melanótico o "peca" representa un incremento de melanina. La mayoría de los síndromes lentiginosos tienen un patrón de pigmentación difuso, como en el caso del síndrome de Leopard, de Carney, de Peutz-Jeghers y en la lentiginosis difusa. En estos casos, las manchas se localizan en los labios, la mucosa oral y los genitales. Generalmente se observan de gran tamaño, de forma irregular, sin el patrón reticulado; las lesiones tempranas o sutiles pueden confundirse con EDD. Histológicamente existe un epitelio de transición delgado con un incremento en el número de melanocitos a nivel de la capa basal.³

En los últimos años, se estableció el acuerdo de que todas las enfermedades pigmentarias reticulares (síndrome de Haber, enfermedad de Galli-Galli, de Kitamura, la enfermedad Dohi y la EDD) son variantes de una entidad única, diferentes cada una de ellas sólo por su apariencia clínica y el tiempo de evolución.¹⁴

El hallazgo clínico principal en todas las formas de desórdenes de la pigmentación reticulados es la presencia de manchas hiperpigmentadas adquiridas reticulares, en diferentes topografías, dependiendo de la enfermedad específica subyacente. En la EDD se aprecian, además, lesiones parecidas a comedones y cicatrices periorales. El síndrome de Haber se manifiesta frecuentemente en la infancia con lesiones papulares, verruciformes en el tronco y un eritema facial distintivo. La acropigmentación simétrica de Dohi (discromatosis hereditaria simétrica o discromatosis simétrica de las extremidades) se manifiesta por pequeñas manchas «en punta de alfiler» o del tamaño de un guisante, hiper o hipopigmentadas en el dorso de manos y pies, y levemente deprimidas.^{3,10}

El síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn se caracteriza por manchas hiperpigmentadas reticuladas color marrón oscuro en el tronco y las extremidades, además de hiperqueratosis palmoplantar, hipohidrosis, intolerancia al calor y defectos dentales.¹¹

En la enfermedad de Galli-Galli, se observa afección de pliegues. Es la que más se asemeja a la EDD, aunque con acantólisis en la capa basal,^{5,10} con el mismo defecto genético de mutación que la EDD. Puede ser más severa por afectación de ambos alelos del gen 5 de la queratina que destruyen una región de la molécula que es esencial para la adherencia celular, lo que

ocasiona separación de los filamentos de queratina de los hemidesmosomas y la acantólisis subsecuente.^{3,6}

La acropigmentación reticulada de Kitamura es un trastorno autosómico dominante que en la mayoría de los casos tiene historia familiar. Se manifiesta con atrofia a nivel de las superficies de extensión, en manos y pies, en donde además se forman hoyuelos palmoplantares que interrumpen los dermatoglifos normales.^{3,4,12}

Rebora y colaboradores sugieren que el término de enfermedad de Dowling-Degos debería extenderse a un grupo de genodermatosis autosómicas dominantes que abarcan a la acropigmentación reticulada de Kitamura y el síndrome de Haber, considerando que son una expresión clínica diferente de la misma enfermedad.¹⁵

TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe ninguno efectivo. Los corticosteroides tópicos disminuyen el prurito, aunque no el tono del pigmento. Se han utilizado ácido retinoico tópico, hidroquinona y retinoides sistémicos sin éxito.^{4,12} En 1999, Altomora y colaboradores comunicaron el beneficio terapéutico temporal después de la utilización de adapaleno tópico.¹⁴ En años recientes, la ablación de la epidermis, ya sea por dermoabrasión mecánica o por láser se ha establecido como una buena opción terapéutica de las enfermedades acantolíticas, como las enfermedades de Darier y Hailey-Hailey, por remoción del tejido anormal, junto con las alteraciones epidérmicas ya señaladas.¹⁴ Varios tipos de láser, especialmente el de CO₂ y Er YAG, han mostrado ser efectivos, con mínimos efectos secundarios.¹⁴

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 44 años de edad, originaria de Veracruz y residente del D.F., desde hace 20 años, quien presenta una dermatosis diseminada a la cabeza, cuello, tronco y extremidades superiores e inferiores de las que afectaba mejillas, maxilar inferior, cuello en su totalidad, zona V del escote, región periumbilical, así como caras internas de brazos y muslos, en forma bilateral y simétrica (*Figuras 1 a 4*). Constituida por numerosas manchas hiperpigmentadas, de forma y tamaño variable, límite bien definido, que confluyen adoptando un patrón de aspecto reticulado. De evolución crónica, acompañada de prurito ocasional. En el resto de la piel y anexos no se encontraron alteraciones. Acudió a consulta por presentar «manchas oscuras» desde los 16 años de edad, en cara y cuello con diseminación progresiva.



Figuras 1a y 1b. Manchas hiperpigmentadas reticuladas en cuello y tronco.



Figura 2. Aspecto de la dermatosis en pliegues antecubitales.

Las últimas en aparecer fueron las de los muslos. Multitratada, sin mejoría. Como antecedente familiar de importancia, refiere que su hermana mayor presenta las mismas manchas. Con base en la topografía y morfología de las lesiones, se realiza el diagnóstico clínico de EDD y se efectúa una biopsia de piel, en la cual se observan proliferaciones epidérmicas hiperpigmentadas, con un patrón filiforme, alternando con áreas de atrofia, con caída de pigmento sin alteración en la proporción de melanocitos/queratinocitos (*Figuras 5 y 6*), imagen compatible con el diagnóstico de envío. Dado que hasta el momento no se cuenta con tratamiento específico, se le proporciona información



Figura 3. Pigmentación reticulada en cara interna de muslos.

amplia y detallada sobre la naturaleza de las lesiones y sólo se indicó fotoprotección y emolientes.

COMENTARIO

La EDD es un trastorno poco frecuente de hiperpigmentación que sigue un patrón reticulado, el cual afecta la zona de los pliegues, los pectorales y los genitales. Es común en mujeres perimenopáusicas. Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento efectivo para esta enti-



Figura 4. Manchas a nivel periumbilical.

dad, por lo que consideramos importante comunicar este caso para evitar el empleo de fármacos innecesarios que pudieran ocasionar daño en vez de ayudar al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim YC, Mark D, Schanbacher C. Dowling-Degos disease (reticulate pigmented anomaly of the flexures): A clinical and histopathologic study of 6 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 462-467.
2. Batycka A, Baran W, Hrynciewicz A, Burgdorf W. Dowling-Degos disease: case report and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220: 254-258.
3. Donelli E, Sardi J, Pérez L et al. Enfermedad de Dowling-Degos: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana* 1996; 34: 75-79.
4. Wu YH, Lin YC, Taipei T. Generalized Dowling-Degos disease. *Dermatopathology. J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 327-334.
5. Wenzel J, Tappe K, Gerdson R, Uerlich M et al. Successful treatment of Dowling-Degos disease with Er:YAG laser. *Dermatol Surg* 2002; 28: 748-750.
6. Betz R, Planko L, Eigelshoven S et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene led to Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 510-519.
7. Ujihara M, Kamakkyra T, Ikeda M, Kodama H. Dowling-Degos disease associated with squamous cell carcinomas on the dappled pigmentation. *British Journal of Dermatol* 2002; 147: 568-571.
8. Cammarata F, Caraballo Y, Reyes O et al. Enfermedad de Dowling-Degos asociada con carcinoma basocelular. Reporte de un caso con hallazgos clínicos inusuales. *Dermatología Peruana* 2004; 14: 208-210.
9. Valdés F, Peteiro C, Toribio J. Enfermedad Dowling-Degos. *Act Dermosifiliogr* 2003; 94: 409-411.
10. Shabrawi L, Rutten A, Kerl H et al. The expanding spectrum of Galli-Galli disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 86-91.

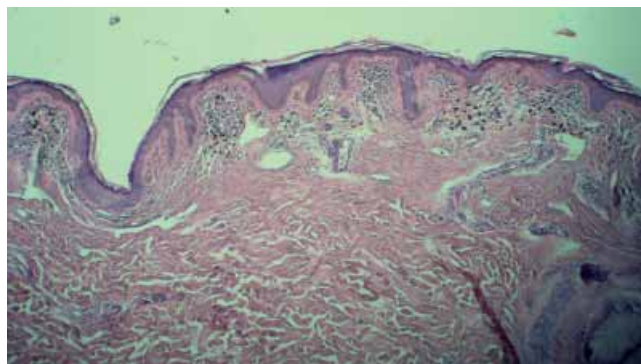


Figura 5. Proliferaciones epidérmicas hiperpigmentadas con patrón filiforme, con caída de pigmento (H&E 20x).

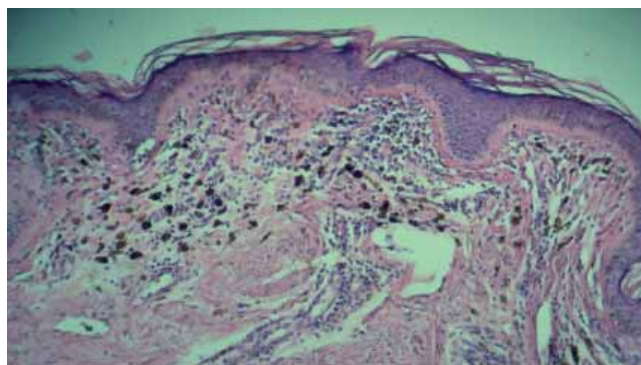


Figura 6. Caída del pigmento (H&E 20x).

11. Sprecher E, Indelman M, Khamaysi Z et al. Galli-Galli disease is an acantholytic variant of Dowling-Degos disease. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 572-574.
12. Hanneken S, Rutten, Pasternack S, Eigelshoven S et al. Systematic mutation screening of KRT5 supports the hypothesis that Galli-Galli disease is a variant of Dowling-Degos disease. *British Journal of Dermatology* 2010; 163: 197-200.
13. Braun-Falco M, Wolfgang V, Borelli S et al. Galli-Galli disease: An unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling-Degos disease? *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 760-763.
14. Muller C, Pfohler C, Tilgen W. Changing a concept-controversy on the confusing spectrum of the reticulate pigmented disorders of the skin. *J Cutan Pathol* 2008; 10: 1-5.

Correspondencia:

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez
Dr. Vértiz Núm. 464, Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc,
06780, México, D.F.
Tel. 5519 6351
E-mail: dominguez035@yahoo.com.mx