Dermatología
Revista mexicana

Una nueva visión clínica y etiopatogénica de la enfermedad de Dowling-Degos

Elia Hinojosa[1]
Juan Gabriel Barrientos[2]

[1] Residente de cuarto año de la especialidad de Dermatología. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
[2] Dermatólogo y dermatopatólogo, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio.

RESUMEN

La enfermedad de Dowling-Degos es un padecimiento autosómico dominante poco frecuente que se distingue por numerosas, simétricas y progresivas máculas y pápulas pigmentadas en las axilas, las ingles, el cuello y el tronco, así como por lesiones tipo comedón dispersas y cicatrices deprimidas acneiformes. El estudio histopatológico muestra una forma distintiva de acantosis, que se distingue por alargamiento irregular y ramificación fina de las crestas epiteliales, con mayor concentración de melanina en las puntas. Se describen los casos de dos mujeres adultas con lesiones cutáneas que afectaban principalmente los grandes pliegues. Una de ellas tenía doce familiares afectados en su línea materna, con diversos grados de afectación.

Palabras clave: enfermedad de Dowling-Degos, queratina 5, proteína O-fucosiltransferasa-1, proteína O-glusiltransferasa-1, enfermedad de Galli-Galli.

A new clinical and etiopathogenic view of Dowling-Degos disease

ABSTRACT

Dowling-Degos disease is a rare autosomal dominant trait characterized by numerous, symmetrical, progressive and pigmented macules and papules over the armpits, groins, neck and trunk as well as scattered comedo-like lesions and pitted acneiform scars. Histopathology shows a distinctive form of acanthosis, characterized by an irregular elongation of thin branching rete ridges, with a higher concentration of melanin at the tips. The cases of two adult females with skin lesions mainly involving large folds are described. One patient had twelve family affected in their maternal line, with varying degrees of involvement.

Key words: *Dowling-Degos disease, keratin 5, protein O-fucosyltransferase 1, protein O-glucosyltransferase 1, Galli-Galli disease.*

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 2 de septiembre 2014

Correspondencia: Dra. Elia Hinojosa
Guelatao 390
44730 Guadalajara, Jalisco, México
elia.hinojosa.arias@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Hinojosa E, Barrientos JG. Una nueva visión clínica y etiopatogénica de la enfermedad de Dowling-Degos. Dermatol Rev Mex 2014;58:544-559.

Dermatología
Revista mexicana

ANTECEDENTES

La enfermedad de Dowling-Degos es una genodermatosis poco frecuente, que sigue un patrón autosómico dominante, con penetrancia variable, aunque se han descrito varios casos esporádicos.[1-3] Se han encontrado mutaciones en varios genes como las responsables de la enfermedad, además de las conocidas en la queratina 5, como en POFUT1 y POGLUT1, que además tienen en común alteraciones en los queratinocitos y melanocitos, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas distintivas: pigmentación reticular, acompañada de pápulas, lesiones tipo comedón o cicatrices cribiformes en los grandes pliegues (o ambas), que gradualmente pueden extenderse a múltiples áreas corporales. En términos histopatológicos, es característica la existencia de proliferaciones digitiformes en la epidermis con hiperpigmentación de la capa basal, más acentuada en la punta de las crestas, lo que da una apariencia de "cornamenta", estos hallazgos se identifican también en la pared de los folículos pilosebáceos.[2,3]

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 54 años de edad que desde los 26 años padecía una dermatosis polimorfa, diseminada a la cara, el cuello, el tronco, el abdomen y a todos los pliegues cutáneos (línea inter-submamaria, axilas, pliegue antecubital, ingles, pliegue interglúteo y hueco poplíteo), de manera bilateral y simétrica, constituida por múltiples manchas hiperpigmentadas de diveros tamaños que al confluir mostraban un patrón reticular; pápulas marrones de 0.02 a 0.04 mm, lesiones tipo comedón y depresiones peribucales de 0.02 a 0.04 mm. Las lesiones no causaban síntomas y a la exploración física no se encontró otra alteración, a excepción de una cicatriz atrófica posquemadura en el tronco. Entre los antecedentes familiares destacó la existencia de las mismas lesiones en 12 parientes con diferentes grados de afectación; en el árbol genealógico se observó un patrón vertical (Figura 1).

Figura 1. Paciente del caso 1. **A.** Cicatrices y comedones peribucales. **B.** Manchas hiperpigmentadas de aspecto reticular en la cara posterior del cuello. **C.** Pápulas hiperpigmentadas con comedones centrales en la cara lateral del cuello. **D.** Manchas, pápulas y comedones en la región axilar.

Con el estudio dermatoscópico se observaron manchas irregulares de diversos tonos de marrón con tendencia a agruparse inicialmente alrededor de los folículos, algunos mostraban eritema perifolicular. Además, había aperturas foliculares, algunas con taponamiento de las mismas (Figura 2). Los cortes histológicos de una mancha, una pápula y un comedón mostraron un epitelio con acantosis leve, alargamiento digitiforme de los procesos interpapilares e hiperpigmentación de las células de la capa basal (Figura 3). Con estos datos se estableció el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos y se indicó tratamiento con retinoides tópicos y sistémicos sin disminución clínica de las lesiones hasta la fecha.

Caso 2

Paciente femenina de 43 años, que desde su adolescencia tenía en la cara y los grandes pliegues

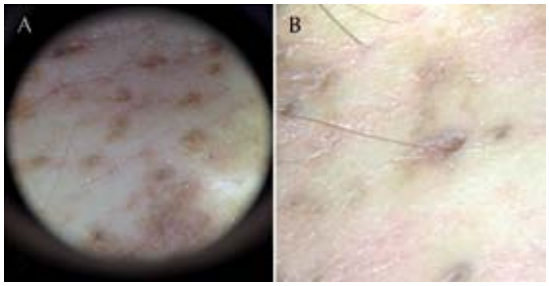

Figura 2. La dermatoscopia muestra: **A**. Manchas hiperpigmentadas irregulares que simulan un patrón en empedrado alrededor de los folículos pilosos. **B**. Aperturas y tapones foliculares.

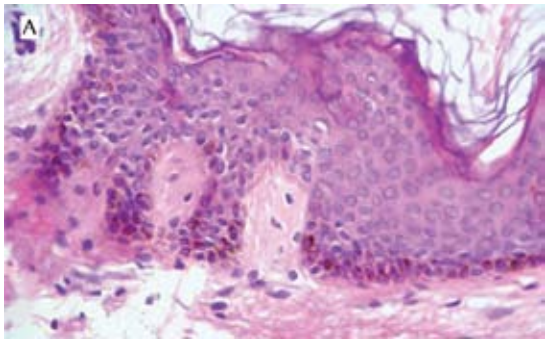

Figura 3. Biopsia de la paciente del caso 1. La tinción con hematoxilina-eosina muestra acantosis, alargamiento digitiforme de los procesos interpapilares e hiperpigmentación de la capa basal, con mayor acentuación en la punta de las crestas.

comedones y cicatrices cribiformes, totalmente asintomáticos. Destacó una gran formación tumoral bajo la mama izquierda de 15 x 9 cm (con comedones y depresiones en su superficie) así como condilomatosis. Las biopsias de las lesiones y del tumor confirmaron enfermedad de Dowling-Degos y metástasis de un adenocarcinoma probablemente uterino, respectivamente (Figura 4).

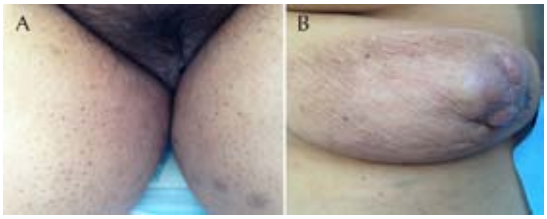

Figura 4. Paciente del caso 2. **A**. Cicatrices cribiformes y comedones en las ingles. **B**. Tumor inframamario izquierdo con múltiples comedones en su superficie.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Dowling-Degos es un trastorno pigmentario reticulado[4] poco frecuente, cuyo mecanismo de trasmisión hereditario es autosómico dominante,[1,2] con penetrancia variable;[3] sin embargo, hay reportes de casos esporádicos, con mutaciones genéticas *de novo*.[1,5] En 50% de los casos existen antecedentes familiares.[3] La edad de aparición clásicamente se ha establecido entre la adolescencia y la mediana edad; sin embargo, se han descrito casos de aparición infantil en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad de Dowling-Degos.[6] Afecta predominantemente a mujeres, con proporción de 2:1 con respecto a los varones y no hay predilección racial.[7]

La enfermedad de Dowling-Degos fue descrita por primera vez por Behjet en 1932, como una variante de la acantosis nigricans no asociada con malignidad, pero en 1978 Wilson-Dones y Grice denominaron enfermedad de Dowling-Degos a la anomalía pigmentaria reticular de las flexuras de los casos descritos por Dowling y colaboradores (1938)[8] y por Degos y su grupo (1954)[9] y concluyeron que se trataba de una genodermatosis nueva que debía separarse de la acantosis nigricans benigna y de otras dermatosis que exhiben cambios pigmentarios flexurales.[3,5]

En 2006, Betz y su grupo[10] identificaron mutaciones con pérdida de la función del gen de la queratina 5 (KRT5) localizado en el cromosoma 12q13[1,6] en dos familias alemanas y sugirieron una haploinsuficiencia de la queratina 5 con el consiguiente exceso de queratina 14 desparejada; esto alteraría la adhesión de los queratinocitos en la capa basal, por modificación en la estructura de los filamentos intermedios[4] y la alteración en la migración de los melanosomas, como parecen demostrar los hallazgos histológicos. Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado en todos los pacientes, estas mutaciones se encuentran en menos de 50% de los casos.[4,6,7,11] En el mismo año, Li y su grupo[12] identificaron en una familia china un locus asociado con enfermedad de Dowling-Degos en el cromosoma 17p13.3, como probable causante de la irregular pigmentación del epitelio.

También se han encontrado mutaciones en otros genes que se han señalado como responsables de la enfermedad de Dowling-Degos en algunos pacientes, como el POFUT1, que codifica a la proteína O-fucosiltransferasa 1 y se encuentra en el cromosoma 20. Li-Ming y colaboradores[13] encontraron en dos familias chinas un polimorfismo que induce una haploinsuficiencia de POFUT1, que a su vez reduce la expresión de NOTCH1, NOTCH2, HES1 y KRT5, causando alteraciones principalmente en la síntesis y el trasporte de melanina, en su estudio *in vitro* con modelos de *zebrafish* se produjo una hipopigmentación a las 48 horas posfertilización y una distribución anormal de melanina a las 72 horas posfertilización. A las 48 y 72 horas posfertilización la actividad de la tirosinasa disminuyó 33 y 45%, respectivamente y la melanina decreció en 20 y 25%, respectivamente en los sujetos afectados. Las mutaciones en este gen se correlacionan con la forma generalizada de la enfermedad de Dowling-Degos.

En la actualidad, Buket y su grupo[7] encontraron en 13 individuos alemanes con enfermedad de Dowling-Degos sin parentesco nueve mutaciones heterogéneas (sin sentido, de empalme, contrasentido, inserción y eliminación) en el gen POGLUT1 (cromosoma 3q13.33) que encoda la proteína O-glusiltransferasa 1, misma que es parte de la vía de señalización de NOTCH, que desempeña un papel fundamental en las diferentes etapas del desarrollo celular, como la proliferación, crecimiento, diferenciación y apoptosis en la embriogénesis, en la etapa adulta en la diferenciación y mantenimiento de las células madre;[7,14] específicamente en la piel juega un papel importante regulando la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y los melanocitos, consistentemente sus observaciones en la alteración en la forma y tamaño de los primeros y la irregular forma de los melanocitos en las papilas dérmicas, además de una migración aberrante de los mismos. Un hallazgo relevante en el estudio es que los pacientes con mutaciones en POGLUT1 tienen mayor daño en áreas no flexurales en comparación con los que tienen mutaciones en la queratina 5, en quienes las áreas de flexión tienen un dominio típico.

Las mutaciones en el gen ADAM10 (vital para la activación de la vía NOTCH) causantes de la acropigmentación reticulada de Kitamura[10] están presentes en el solapamiento con la enfermedad de Dowling-Degos. Además, la discromatosis universal hereditaria, que se ha descrito en asociación y en solapamiento con la enfermedad de Dowling-Degos, comparte con esta última un gen de doble cadena de ARN específico de adenosina desaminasa.[15]

La morfología de las lesiones que afectan a la mayoría de los pacientes son cuatro, por lo que podemos agruparlas formando una tétrada clínica característica; éstas pueden aparecer de manera aislada o en combinaciones incompletas y son:

- Máculas hiperpigmentadas con distintos tonos de marrón que al confluir muestran un patrón reticulado.
- Pápulas hiperpigmentadas marronáceas menores de 0.5 mm.
- Lesiones tipo comedón.
- Cicatrices deprimidas de tipo acneiforme o cribiformes (Cuadro 1 y Figura 5).[1-3]

La forma clásica de enfermedad de Dowling-Degos se localiza en los grandes pliegues, como las axilas y las ingles, y de manera gradual y progresiva se disemina al cuello, los pliegues interglúteo, inframamario,[1] intermamario y cubital, el hueco poplíteo y otras flexuras. También puede afectar el tronco, el abdomen, la cara interna de las extremidades y, menos comúnmente, la cara, el cuero cabelludo, el escroto y la vulva.[1,5] La forma generalizada puede agregar numerosas máculas y pápulas hipopigmentadas o eritematosas en el cuello, el tronco, el abdomen y las extremidades (Figuras 6 y 7).[13,16,17] La dermatosis es simétrica. El prurito y el ardor pueden manifestarse en grado variable o estar ausentes.[3,7] El fenotipo puede ser desencadenado o agravado en algunos individuos por la luz ultravioleta, estimulación mecánica o sudoración.[2,7] Las lesiones principian y se diseminan a partir de los folículos y las cicatrices no están restringidas sólo al área peribucal.

Se han descrito diferentes asociaciones de la enfermedad de Dowling-Degos con otras entidades, como queratosis seborreicas múltiples, queratodermia plantar, psoriasis, queratoacantomas múltiples, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, discromatosis universal hereditaria y, con mayor frecuencia, hidrosadenitis supurativa, en donde la oclusión folicular es importante en su fisiopatogénesis.[2,18-20] Con menos frecuencia se han reportado retraso mental y quistes epidérmicos.[20,21] Hasta la fecha esta enfermedad no se ha relacionado con afectación sistémica interna,[18] a pesar de que las aberraciones en los componentes de la vía NOTCH pueden estar conectadas con severas enfermedades hereditarias en humanos. Las mutaciones en NOTCH1 causan diversos tipos de enfermedades cardiacas y cáncer de pulmón, mientras que las mutaciones en NOTCH2 y NOTCH3 causan el síndrome de Hajdu-Cheney y arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.[7,9] Las mutaciones en la queratina 5 se asocian con epidermólisis ampollosa simple (EAS) con hiperpigmentación moteada, EAS localizada y generalizada, epidermólisis ampollosa simple Dowling-Meara y EAS circinada migratoria. Las mutaciones en la queratina 14 se hallan en el síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn, en la dermatopatología pigmentada reticularis y en la epidermólisis ampollosa simple localizada y generalizada (Cuadro 2).[22,23]

El diagnóstico se realiza principalmente con base en dos criterios: *a)* existencia de manchas hiperpigmentadas con patrón reticulado en las áreas de flexión y *b)* estudio histopatológico en el que se observan proliferaciones epidérmicas hiperpigmentadas con patrón filiforme.

Las proyecciones digitiformes que se encuentran en la red de crestas están separadas unas de otras por zonas de piel sana y tienen adelgazamiento del plato suprapapilar subyacente que muestra un patrón de "tipo cornamenta" o como "cuernos de venado"; están formadas por columnas irregulares constituidas por dos e incluso cuatro células, que son más estrechas, más hiperpigmentadas y de menor tamaño a medida que se alejan del borde inferior de la epidermis. Los melanocitos se evidencian como "células claras", aisladas en la capa basal. La proporción melanocitos-queratinocitos basales no se ve alterada, pero en el estudio inmunohistoquímico con S-100, Melan-A y HMB-45 hay incremento en el número de melanocitos, lo que sugiere que la pigmentación sí es causada por la cantidad de los mismos (Figura 8).[15,24]

Cuadro 1. Revisión de casos publicados en la bibliografía internacional con el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos (Continúa en la siguiente página)

Autor	Casos	Edad de inicio (años)	Sexo	Topografía	Morfología	Asociaciones	Tratamiento
Basmanav y col.[7] Año: 2014 País: Alemania	13	NE	NE	Cara, cuello, tronco, miembros inferiores y superiores, sin acentuación en los pliegues	Máculas hiperpigmentadas reticulares, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	NE
Li y col.[13] Año: 2013 País: China	15	NE	NE	Cuello, tórax, abdomen, ingles, miembros inferiores y superiores	Máculas hiperpigmentadas reticulares, máculas hipopigmentadas reticulares, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	NE
Wititsuwannakul y col.[17] Año: 2013 País: Tailandia	3	NE	Masc	Cara, cuello, axilas, ingles, tronco, miembros inferiores y superiores	Manchas hiperpigmentadas generalizadas, manchas hipopigmentadas generalizadas, cicatrices, comedones	Ninguna	NE
		NE	Masc	Cara, tronco, pliegues grandes, miembros inferiores y superiores	Manchas hiperpigmentadas generalizadas, manchas hipopigmentadas generalizadas, cicatrices, comedones	Ninguna	NE
		NE	Fem	Cara, tronco, miembros superiores, pliegues	Manchas hiperpigmentadas generalizadas, manchas hipopigmentadas generalizadas, cicatrices, comedones	Ninguna	NE
Vázquez y col.[1] Año: 2013 País: México	1	30	Fem	Cara, todos los pliegues, codos, rodillas	Manchas hiperpigmentadas reticulares, comedones, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	Tazaroteno 0.1% tópico por la noche. Mejoría, recidiva a las 8 semanas de suspender el medicamento
Yun y col.[25] Año: 2013 País: Corea	1	49	Fem	Cara, axilas, ingles	Máculas hiperpigmentadas reticulares	Ninguna	Láser Er: YAG.
Singh y col.[26] Año: 2013 País: India	2	25	Masc	Cara, espalda, oídos, fosa cubital, hueco poplíteo	Manchas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	Isotretinoína 0.5 mg/día/4-6 semanas. Sin mejoría
		5	Fem	Cara, cuello, espalda	Cicatrices, comedones, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	Láser CO_2. Sin mejoría
Choudhary y col.[19] Año: 2013 País: India	1	27	Fem	Cara, espalda, muslos, brazos, axilas, ingles	Manchas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, comedones	Hidrosadenitis supurativa	NE

Cuadro 1. Revisión de casos publicados en la bibliografía internacional con el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos (Continúa en la siguiente página)

Autor	Casos	Edad de inicio (años)	Sexo	Topografía	Morfología	Asociaciones	Tratamiento
Domínguez y col.[3] Año: 2012 País: México	1	16	Fem	Cabeza, cuello, axilas, ingles, tronco, periumbilical, miembros inferiores y superiores	Manchas hiperpigmentadas reticulares	Ninguna	Fotoprotección y emolientes. Sin mejoría
Tang y col.[27] Año: 2012 País: Estados Unidos	1	50	Fem	Axilas, ingles, tronco	Máculas hiperpigmentadas reticulares	Enfermedad de Kitamura, hidrosadenitis supurativa, hipertensión arterial, quiste hepático	Ácido azelaico, dosis no especificada. Sin mejoría
Horner y col.[28] Año: 2011 País: Estados Unidos	1	17	Fem	Espalda, axilas, vulva, zonas perineal y perianal, hueco poplíteo	Máculas hiperpigmentadas reticulares	Ninguna	Láser Er: YAG. Sin mejoría
Zimmermann y col.[21] Año: 2011 País: Brasil	1	NE	Masc	Cara, cuello, tronco, axilas, ingles	Máculas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, comedones	Quistes epidérmicos	NE
Batycka y col.[22] Año: 2010 País: Alemania	1	41	Fem	Axilas, vulva, periné	Máculas hiperpigmentadas reticulares	Sarcoidosis	NE
Bhagwat y col.[29] Año: 2009 País: India	3	26	Fem	Cara, cuello, tronco, abdomen	Manchas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, comedones	Quistes epidérmicos	Retinoide sistémico y tópico. Sin mejoría
		14	Fem	Cara, cuello, tronco	Manchas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, comedones	Quistes epidérmicos	Retinoide sistémico y tópico. Sin mejoría
		14	Masc	Cara, tronco, fosa cubital, antebrazos, axilas, ingles	Manchas hiperpigmentadas reticulares, cicatrices, comedones	Quistes epidérmicos	Retinoide sistémico y tópico. Sin mejoría
Liao y col.[9] Año: 2007 País: Inglaterra	1	18	Fem	Cara, codos, todos los pliegues	Máculas hiperpigmentadas reticulares, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	NE
Betz y col.[10] Año: 2006 País: China	9	NE	NE	Grandes pliegues	Máculas hiperpigmentadas reticulares, pápulas hiperpigmentadas	Ninguna	NE
Li y col.[12] Año: 2006 País: China	15	NE	NE	Grandes pliegues, zona perineal	Máculas hiperpigmentadas reticulares	Ninguna	NE
Cammarata y col.[18] Año: 2004 País: Perú	1	64	Fem	Tronco	Comedones	Carcinoma basocelular	NE

Cuadro 1. Revisión de casos publicados en la bibliografía internacional con el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos (Continuación)

Autor	Casos	Edad de inicio (años)	Sexo	Topografía	Morfología	Asociaciones	Tratamiento
Loo y col.[20] Año: 2004 País: Inglaterra	1	11	Fem	Todos los pliegues, abdomen	Máculas hiperpigmentadas reticulares, comedones	Hidrosadenitis supurativa Quistes epidérmicos	Isotretinoína y acitretina, dosis no especificada. Sin mejoría
Valdés y col.[2] Año: 2003 País: España	1	60	Fem	Todos los pliegues	Manchas hiperpigmentadas reticulares, comedones	Queratosis seborreicas	Retinoide tópico no especificado. Sin mejoría
Donelli y col.[5] Año: 1996 País: Venezuela	1	15	Fem	Cara, tronco, miembros superiores	Cicatrices, comedones	Psicosis maniacodepresiva	Vitamina A tópica. Sin mejoría

Listado de casos ordenados de los más actuales a los más antiguos.
NE: no especificado.

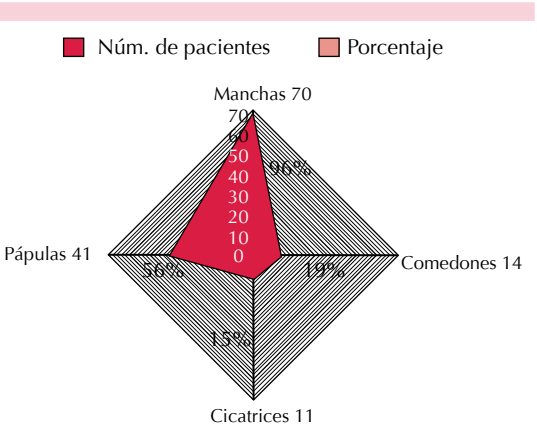

Figura 5. Se muestra la frecuencia de aparición de las cuatro manifestaciones clínicas más importantes en la enfermedad de Dowling-Degos. De 73 pacientes, 70 (96%) muestran máculas hiperpigmentadas; 41 (56%), pápulas hiperpigmentadas; 14 (19%), comedones y 11 (15%), cicatrices.

Los sobrecrecimientos en forma de "cuernos" y la hiperpigmentación de la capa basal generalmente envuelven también a la pared folicular, además, puede haber dilatación del folículo, tapones o seudoquistes córneos. Otros hallazgos histológicos incluyen: ortoqueratosis o moderada hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis, hipergranulosis focal y escaso infiltrado linfohistiocitario perivascular y en la dermis papilar puede haber escasos gránulos de melanina y melanófagos.[2,3,5,13,21] Con la tinción de Fontana-Masson se evidencia la distribución irregular de melanina en la epidermis.[13] Si existe hiperpigmentación cutánea generalizada, hay depósitos de melanina en toda la capa basal. La histología de las manchas y pápulas hipopigmentadas tienen las mismas propiedades señaladas anteriormente, la única diferencia es que el depósito de melanina se confina en la punta de las crestas y en cuanto a las pápulas eritematosas, hay que indagar más si se deben al traumatismo por fricción como consecuencia del rascado, porque la inflamación perivascular en la dermis papilar se acentúa.[16] Se ha descrito la acantólisis como otra característica más en varios casos informados en la bibliografía reciente como enfermedad de Dowling-Degos, hecho compatible con su fisiopatogénesis (Figura 9).[7,16]

La dermatoscopia de las manchas hiperpigmentadas reveló una disposición regular de máculas color pardo, de tamaño variable, caracterizando una malla gruesa de líneas de color marrón en

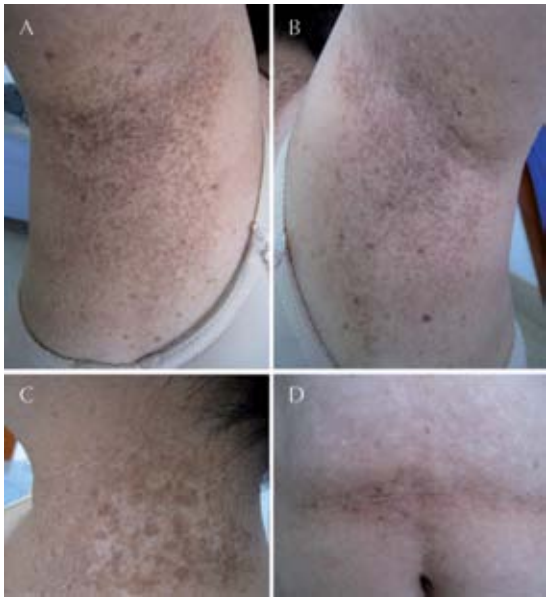

Figura 6. Fotografías clínicas de un paciente con enfermedad de Dowling-Degos generalizada. **A** y **B**. Hiper e hipopigmentación con pápulas marrón oscuro en ambas axilas. **C**. Hiperpigmentación e hipopigmentación reticular en el cuello. **D**. Hipopigmentación reticular en el abdomen. Tomada de la referencia 13.

Figura 7. Pápulas hipopigmentadas y eritematosas sobre numerosas manchas hipopigmentadas en el abdomen de una mujer de 30 años con enfermedad de Dowling-Degos generalizada.
Tomada de la referencia 16.

Cuadro 2. Clasificación clínica propuesta de la enfermedad de Dowling-Degos

Gen mutado	Área afectada	Manifestaciones
CKT5	Zona de pliegues	Máculas y pápulas hiperpigmentadas y comedones, cicatrices o ambos
POGLUT1	Zonas sin pliegues	Máculas y pápulas hiperpigmentadas y comedones, cicatrices o ambos
POFUT1	Generalizada	Hiperpigmentación-hipopigmentación-eritema-pápulas eritematosas

Las variantes no son absolutas, puede haber combinaciones. El eritema y la hipopigmentación se han descrito sólo en la forma generalizada.

un difuso fondo marrón claro. Geissler y su grupo[15] realizaron el estudio dermatoscópico de las pápulas hiperpigmentadas de una paciente con enfermedad de Dowling-Degos generalizada y observaron una irregular forma estrellada color marrón oscuro sobre una base homogénea marrón claro, con taponamiento folicular y quistes de inclusión. En la analogía con la histopatología, el centro corresponde al aplanamiento de los procesos suprapapilares sin pigmento y en la periferia la red de crestas elongadas con hiperpigmentación de la capa basal y la inconsistente forma de estrella se deben a la irregular disposición de los quistes de inclusión y tapones córneos, que evitan la visualización de la capa basal (Figura 8).

Los estudios diagnósticos que sustentan la patogénesis al identificar las mutaciones son: la inmunohistoquímica, donde POGLUT1 muestra una tinción 50% más débil en las lesiones cutáneas de individuos con enfermedad de Dowling-Degos en comparación con los controles sanos. POFUT1 tiene una localización no uniforme en la epidermis; la inmunoflorescencia, que muestra la distribución y organización anormal de las queratinas o de POGLUT1; la microscopia confocal, que se usa para determinar la colocación subcelular de la POGLUT1 mutada

Figura 8. Esquema que muestra los hallazgos representativos de la enfermedad de Dowling-Degos. Prolongaciones filiformes epidérmicas (flechas), intercaladas con invaginaciones llenas de queratina (*). Incontinencia pigmentaria (barra).
Tomada de la referencia 9.

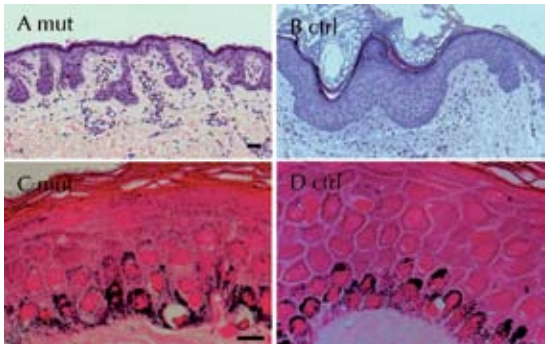

Figura 9. Microscopia de luz y tinción de Fontana-Masson de una sección de piel con enfermedad de Dowling-Degos y un control sano. **A.** La tinción con hematoxilina-eosina demuestra crecimiento de las papilas epidérmicas, en contraste con la de piel control. **B** y **C.** La tinción de Fontana-Masson muestra distribución irregular de los melanosomas en el paciente con enfermedad de Dowling-Degos. **D.** Estructuración regular de los melanosomas.
Tomada de la referencia 10.

en el retículo endoplásmico; la PCR cuantitativa en tiempo real, para medir de manera relativa la expresión del ARNm de POFUT1 y el Western Blot que muestra la traslación de la proteína POGLUT1.[7,13]

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con lesiones comunes, como el lentigo senil, queratosis seborreica tipo adenoide y otras anomalías pigmentarias hereditarias. Los lentigos pueden diferenciarse de esta enfermedad por la ausencia de hiperplasia melanocítica. La queratosis seborreica adenoidea se diferencia por la ausencia de implicación folicular, la extensión difusa de los cambios y la tendencia a encontrar una epidermis adelgazada por encima de los crecimientos epiteliales, así como la ausencia de comunicación entre éstos. Asimismo, cuando la hiperpigmentación está presente en la queratosis seborreica, ésta no se limita a la parte profunda de las bandas epiteliales y frecuentemente muestra quistes epidérmicos de mayor tamaño.[5] Surgen algunos cuestionamientos cuando se consideran otros trastornos pigmentarios reticulares, con respecto al hecho de si agruparlos o separarlos, así como en la confusa denominación de los mismos, porque se relacionan entre sí en términos clínicos e histológicos (Figura 10).[22]

La enfermedad de Galli-Galli y la enfermedad de Dowling-Degos son trastornos alélicos con variantes de expresión de la misma enfermedad, porque la primera remeda a la segunda, la "diferencia" estriba en que revela acantólisis en la capa basal en el examen histológico. Wu y su grupo[16] describieron el caso de un integrante de una familia de cinco afectados, que padecía la forma generalizada de enfermedad de Dowling-Degos; se le tomó una biopsia de una pápula hipopigmentada, una pápula eritematosa y otra de piel pigmentada, todas tomadas del abdomen, y se obtuvieron resultados compatibles con enfermedad de Dowling-Degos; sin embargo, las biopsias de cinco pápulas axilares mostraron hendiduras suprabasales y encontraron en un mismo paciente características de ambas enfermedades: de Galli-Galli y de Dowling-Degos. Los otros miembros tenían entre la forma clásica

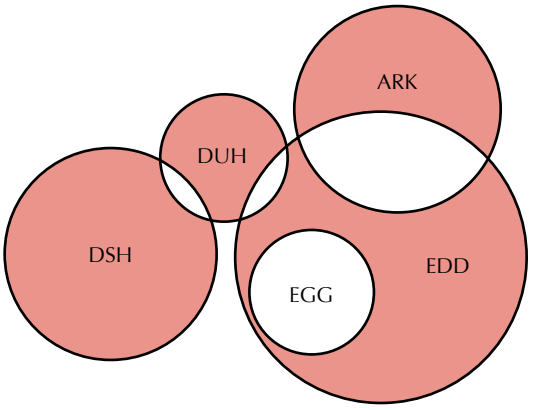

Figura 10. Relación entre enfermedad de Dowling-Degos (EDD) con las principales dermatosis pigmentadas reticulares. La enfermedad de Galli-Galli (EGG) debe considerarse parte del espectro de la enfermedad de Dowling-Degos. La acropigmentación reticulada de Kitamura (ARK) podría ser una forma localizada de enfermedad de Dowling-Degos. La discromatosis universal hereditaria (DUH) y la discromatosis simétrica hereditaria (DSH) probablemente también formen parte de la enfermedad de Dowling-Degos por compartir elementos clínicos; sin embargo, existen diferencias patológicas y genéticas.
Tomada y modificada de la referencia 16.

y la generalizada de enfermedad de Dowling-Degos. No se encontró el mismo patrón en sus biopsias, ni mutaciones en el gen de la queratina 5 en ninguna de las personas evaluadas.[16] Arnold y su grupo[11] describieron un tipo segmentario asociado con una mutación en la queratina 5.

La acropigmentación reticulada de Kitamura tiene un HAD, el defecto se encuentra en el gen ADAM10 localizado en el cromosoma 15q21.3.[24] ADAM10 es una disintegrina y metaloproteasa con actividad de alfa secretasa, participa en la adhesión, fusión, migración y transporte celulares y en la proteólisis. En la piel participa en varios procesos, como la cicatrización, inflamación, pigmentación, proliferación celular, aparición de tumores y de cáncer.[30] La enfermedad prevalece en Japón (60%)[31] y comienza durante la niñez.[21] En el estudio de Li y su grupo[12] tres de sus pacientes con enfermedad de Dowling-Degos tenían puntos hiperpigmentados en el dorso de las manos y los pies similares a los de la acropigmentación reticulada de Kitamura, pero no encontraron las características depresiones en las palmas, las plantas y el dorso de los dedos, ni atrofia en las manchas. Sin embargo, la bibliografía arroja datos de casos en donde ambas enfermedades se manifiestan juntas.[27,32] La biopsia muestra atrofia de la epidermis con elongación de las redes de crestas con patrón en "palo de golf" e hiperpigmentación de la capa basal.[5]

La discromatosis universal hereditaria es una enfermedad poco frecuente debida al defecto en el gen ABCB6 localizado en el cromosoma 2q36, éste es un miembro de la superfamilia de ATPasas de transporte tipo ABC, que trasportan moléculas a través de las membranas intra y extracelulares, cuyas mutaciones pueden expresar anomalías pigmentarias al reducir o aumentar el número de melanocitos maduros y pueden estar asociadas o no con coloboma, sordera, fotosensibilidad, retraso mental y alteraciones neurológicas o del metabolismo. Por lo general se manifiesta con máculas hipo e hiperpigmentadas con patrón reticular de manera generalizada.[33,34]

La discromatosis simétrica hereditaria o enfermedad de Dohi es la forma localizada (acral) de la discromatosis universal hereditaria. Su defecto se encuentra en el gen ADAR1 localizado en el cromosoma 1q21.3, responsable de la codificación de la doble cadena de adenosina desminasa específica de ARN. Ambas enfermedades muestran en las áreas hipopigmentadas depósito escaso de melanina, en contraste con las áreas de hiperpigmentación que contienen melanocitos con aumentada actividad metabólica y alta concentración de melanosomas. El número de melanocitos en las áreas de hipopigmentación está disminuido en comparación con individuos

sin la enfermedad.[35,36] De manera ocasional se observa incontinencia pigmentaria.[21]

La acantosis nigricans muestra en términos histológicos una papilomatosis exofítica, con proliferaciones epidérmicas con patrón de "torre de iglesia". No hay acantosis ni pigmento. Además, muchas formas congénitas de acantosis nigricans resultan de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3, mientras que las formas adquiridas están relacionadas con la estimulación excesiva de éste y otros receptores de insulina, como el factor 1 de crecimiento, el factor de crecimiento de fibroblastos y otros factores de crecimiento epidérmico, medicamentos o factores relacionados con tumores.[22] En términos clínicos se distingue por engrosamiento y pigmentación de la piel en las áreas de flexión.

La papilomatosis confluente y reticulada de Gougerot-Carteaud se distingue por pápulas amarronadas confluentes en el centro y reticuladas en la periferia, que afectan con mayor frecuencia las regiones interescapular e intermamaria para luego diseminarse al tronco, el epigastrio y las axilas.[37] Desde el punto de vista histológico, puede semejarse a acantosis nigricans con papilomatosis acentuada y sin incremento en la cantidad de melanina.[22] En la inmunohistoquímica se observa un incremento en la expresión suprabasal de la queratina 16.[38]

La lentiginosis profusa perigenito-axillaris es un raro trastorno descrito inicialmente por Korting en un hombre joven y sano; se manifiesta con lesiones pigmentadas en las axilas y las ingles y en la biopsia se identifica incremento en el número de melanocitos y en la cantidad de melanina.[22]

El síndrome Naegeli-Franceschetti-Jadassohn es autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen de la queratina 14 localizado en el cromosoma 7q11.2–17q21. Se produce una haploinsuficiencia de la queratina 14, que resulta en elevada susceptibilidad de los queratinocitos a sufrir apoptosis por el TNF-α.[39] Se distingue por hiperpigmentación reticular o moteada del tronco y la región proximal de las extremidades, las axilas, las ingles y otras áreas de flexión, así como las regiones periocular y peribucal, junto con hiperqueratosis palmoplantar difusa con levantamientos puntiformes o lineales y ausencia de dermatoglifos, uñas distróficas, hipohidrosis, anhidosis o ambas con intolerancia al calor y defectos dentales. Itin y su grupo[40] describieron un caso con desaparición espontánea de la pigmentación. La biopsia muestra hiperpigmentación de la epidermis y marcada incontinencia pigmentaria secundaria con numerosos melanófagos, acompañada de mayor actividad apoptósica en la capa basal.[41]

La neurofibromatosis tipo 1 manifiesta efélides axilares (también conocidas como signo de Crowe), pero además, manchas café con leche, neurofibromas, nódulos de Lisch, lesiones óseas y gliomas en el nervio óptico. Se manifiesta como consecuencia de mutaciones en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2, que codifica a la neurofibromina, un componente clave para la vía de señalización de RASK-MAPK, esta vía regula la proliferación y diferenciación de las células neuronales y los miocitos. La neurofibromina actúa como inhibidor para la activación de RAS y como supresor de tumor, por tanto, las mutaciones en el gen NF1 causan pérdida de la función de la neurofibromina, causando desregulación en el crecimiento celular. Hay 127 mutaciones descritas, por lo que se cree que existe correlación entre el genotipo y el fenotipo.[42] En la biopsia se observa incremento en el número de melanocitos, algunas veces con melanosomas gigantes (Cuadro 3).[22]

El tratamiento de esta enfermedad ha sido variado e incluye: corticoesteroides tópicos, hidroquinona y retinoides tópicos y sistémicos,

Cuadro 3. Diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Dowling-Degos

Enfermedad	Patrón de herencia	Defecto genético	Características clínicas	Características histológicas
Enfermedad de Dowling-Degos	Autosómico dominante, esporádico	Queratina 14, proteína O-fucosiltransferasa 1, proteína O-glusiltransferasa 1	Máculas hiperpigmentadas reticuladas, pápulas, comedones y cicatrices en las superficies de flexión	Elongaciones filiformes de la red de crestas con aspecto de "cuernos de venado", hiperpigmentación de la capa basal, tapones córneos
Enfermedad de Galli-Galli	Autosómico dominante, esporádico	Queratina 5	Igual a la enfermedad de Dowling-Degos	Igual a la enfermedad de Dowling-Degos, pero con acantólisis suprabasal
Acropigmentación reticulada de Kitamura	Autosómico dominante	Metalopeptidasa de dominio 10	Máculas hiperpigmentadas atróficas en el dorso de las manos y los pies, depresiones palmoplantares	Algunas veces alargamiento de las crestas con patrón en "palo de golf", hiperpigmentación de la capa basal. No hay cambios tipo queratosis seborreica
Discromatosis universal hereditaria	Autosómico dominante, autosómico recesivo	Miembro 6 de la superfamilia de ATPasas de transporte tipo ABC	Máculas hipo e hiperpigmentadas generalizadas (cara, tronco y extremidades)	Aumento y disminución de la melanina en la capa basal según el tipo de lesión macular (hiper o hipopigmentada)
Discromatosis simétrica hereditaria	Autosómico dominante, autosómico recesivo, esporádico	Adenosina desaminasa de ARN específico	Manchas hipo e hiperpigmentadas en el dorso de las manos y los pies	Igual a la discromatosis universal hereditaria
Acantosis nigricans	Autosómico dominante, esporádico	Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3	Hiperpigmentación con engrosamiento rugoso-aterciopelado en el cuello, las axilas, las ingles, los codos y los nudillos	Papilomatosis en "torre de iglesia" con hiperqueratosis. No hay acantosis, incremento de melanina ni afección folicular
Síndrome de Gougerot-Carteaud	Esporádico	-	Pápulas hiperpigmentadas confluentes en el centro y reticulares en la periferia, principalmente en el tronco	Igual que la acantosis nigricans. Algunas veces se encuentran levaduras de *Malassezia*
Lentiginosis profusa perigenito-axillaris	Desconocido	-	Máculas hiperpigmentadas en las axilas y las ingles	Incremento en el número de melanocitos y la cantidad de melanina en la capa basal. No hay cambios de tipo queratosis seborreicas
Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn	Autosómico dominante	Queratina 14	Hiperpigmentación, queratodermia palmoplantar, ausencia de dermatoglifos y alteraciones en las glándulas sudoríparas, las uñas y los dientes	Hiperpigmentación de la capa basal con abundantes melanófagos y queratinocitos apoptósicos
Neurofibromatosis	Autosómico dominante	Neurofibromatosis	Efélides axilares, manchas café con leche, neurofibromas, nódulos de Lisch	Incremento en la cantidad de melanina, escasos melanosomas gigantes, sin aumento en el número de melanocitos

Tomado y modificado de la referencia 22.

pero todos han mostrado malos resultados. No obstante, se han descrito casos de administración de retinoides tópicos, como adapaleno a 0.1% en gel o tazaroteno a 0.1% en crema, se aplican una vez al día por la noche con resultados clínicos aceptables; sin embargo, hay recidivas a las ocho semanas tras suspender el medicamento.[1] El adapaleno se une al receptor nuclear de ácido retinoico RARBy,[43] mientras que el tazaroteno tiene alta afinidad al receptor nuclear RARy en la epidermis. Modula la expresión de genes sensibles a retinoides que regulan la diferenciación y proliferación de queratinocitos epidérmicos, inhibe la acumulación de corneocitos y tiene propiedades antiinflamatorias. Puede administrarse por largo tiempo de manera segura; sin embargo, su capacidad de irritación es mayor que la de otros retinoides tópicos.[1]

Se ha reportado la utilidad del láser Er:YAG porque disminuye o incluso desaparece las lesiones en la enfermedad de Dowling-Degos, tras 2.5 años de su administración continua.[44] Sin embargo, su alto costo lo convierte en una modalidad de tratamiento inaccesible para muchos pacientes, además, hay que considerar que la hiperpigmentación posinflamatoria puede ser problemática[25] después del uso de este láser en pieles morenas, que son predominantes en nuestro país.

La evolución de las lesiones cutáneas en la enfermedad de Dowling-Degos es crónica, progresiva y recidivante,[1] por lo que los pacientes tienden a tener calidad de vida inadecuada por problemas de inseguridad y baja autoestima que pueden conllevar las lesiones en la piel.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Dowling-Degos es una enfermedad infrecuente posiblemente por el hecho de estar subdiagnosticada, ya sea por la variabilidad de las manifestaciones clínicas, las enfermedades de sobreposición, asociadas o concurrentes, y por la tendencia a causar mínimas molestias físicas, lo que conlleva a que los pacientes no acudan a recibir atención médica. Sin duda, es una enfermedad de origen poligénico en la que están implicadas mutaciones en diversos genes, por tanto, puede haber no sólo una variante clínica, en este caso Galli-Galli, sí, en efecto, variante y no enfermedad, por lo que habría que llamarla enfermedad de Dowling-Degos variedad Galli-Galli. Es posible que formen parte de un mismo espectro patológico y que sean alélicas, se sabe que la expresión de un determinado fenotipo depende del alelo afectado de un gen, esto además de otras enfermedades pigmentarias reticuladas, como la enfermedad de Kitamura y la discromatosis universal hereditaria, por lo que hacen falta más estudios que incluyan análisis genéticos extensos y con mayor número de pacientes para aclarar esta hipótesis.

Agradecimientos

Al Dr. Alexandro Bonifaz, por la ayuda en la estructuración de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Vázquez A, Anides A, Gómez L, Fenton P, Fenton B. Enfermedad de Dowling-Degos. Dermatol Rev Mex 2013;57:132-135.
2. Valdés F, Peteirob C, Toribiob J. Enfermedad de Dowling-Degos. Actas Dermosifiliogr 2003;94:409-411.
3. Domínguez M, Ramos A, Valencia M. Enfermedad de Dowling-Degos. Rev Cent Dermatol Pascua 2012;21:99-103.
4. Liao H, Zhao Y, Baty DU, McGrath JA, et al. A heterozygous frameshift mutation in the V1 domain of keratin 5 in a family with Dowling-Degos disease. J Invest Dermatol 2007;127:298-300.
5. Donelli SE, Sardi J, Pérez L, Camejo O. Enfermedad de Dowling-Degos. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Derm Venez 1996;34:75-79.
6. García I, Hörndler C, Requena L. Presentación de enfermedad de Galli-Galli como pápulas liquenoides flexurales. Actas Dermosifiliogr 2010;101:168-172.
7. Basmanav FB, Oprisoreanu AM, Pasternack SM, Thiele H, et al. Mutations in POGLUT1, encoding protein O-glucosyl-

transferase 1, cause autosomal-dominant Dowling-Degos disease. Am J Hum Genet 2014;94:135-143.
8. Dowling GB, Freudenthal W. Acanthosis nigricans. Proc. R. Soc. Med. 1938;31:1147-1150.
9. Degos R, Ossipowski B. Dermatose pigmentaire reticulée des plis (discussion de l'acanthosis nigricans). Ann Dermatol Syphiligr 1954;81:147-151.
10. Betz RC, Planko L, Eigelshoven S, Hanneken S, et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene lead to Dowling-Degos disease. Am J Hum Genet 2006;78:510-519.
11. Arnold AW, Kiritsi D, Happle R, Kohlhase J, et al. Type 1 segmental Galli-Galli disease resulting from a previously unreported keratin 5 mutation. J Invest Dermatol 2012;132:2100-2103.
12. Li CR, Xing QH, Li M, Qin W, et al. A gene locus responsible for reticulate pigmented anomaly of the flexures maps to chromosome 17p13.3. J Invest Dermatol 2006;126:1297-1301.
13. Li M, Cheng R, Liang J, Yan H, et al. Mutations in POFUT1, encoding protein O-fucosyltransferase 1, cause generalized Dowling-Degos disease. Am J Hum Genet 2013;92:895-903.
14. Santos L, León-Galván MF, Marino-Marmolejo EN. Vía de señalización Notch y nuevas estrategias para el tratamiento de cáncer. Salud Pública Mex 2006;48:155-165.
15. Geissler S, Dyall-Smith D, Coras B, Guther S, et al. Unique brown star shape on dermatoscopy of generalized Dowling-Degos disease. Australas J Dermatol 2011;52:151-153.
16. Wu YH, Lin YC. Generalized Dowling-Degos disease. J Am Acad Dermatol 2007;57:327-334.
17. Wititsuwannakul J, Noppakun N. Generalized Dowling-Degos disease: case reports. Ann Dermatol 2013;25:360-364.
18. Cammarata-Scalisi F, Caraballo Y, Reyes O, Labastida C, et al. Enfermedad de Dowling-Degos asociada con carcinoma basocelular. Reporte de un caso con hallazgos clínicos inusuales. Dermatol Peruan 2004;14:208-210.
19. Choudhary SV, Jain D, Agrawal P, Singh A. Dowling-Degos disease and hidradenitis suppurativa: Co occurrence or association? Indian Dermatol Online J 2013;4:191-194.
20. Loo WJ, Rytina E, Todd PM. Hidradenitis suppurativa, Dowling-Degos and multiple epidermal cysts: a new follicular occlusion triad. Clin Exp Dermatol 2004;29:622-624.
21. Zimmermann CC, Sforza D, Macedo PM, Azulay-Abulafia L, et al. Dowling-Degos disease: classic clinical and histopathological presentation. An Bras Dermatol 2011;86:979-982.
22. Batycka-Baran A, Baran W, Hryncewicz-Gwozdz A, Burgdorf W. Dowling-Degos disease: case report and review of the literature. Dermatology 2010;220:254-258.
23. Hernández-Martín A, Torrelo A. Epidermólisis ampollosas hereditarias: del diagnóstico a la realidad. Actas Dermosifiliogr 2010;101:495-505.
24. Kono M, Sugiura K, Suganuma M, Hayashi M, et al. Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. Hum Mol Genet 2013;22:3524-3533.
25. Yun JH, Kim JH, Choi JS, Roh JY, Lee JR. Treatment of Dowling-Degos disease with fractional Er:YAG laser. J Cosmet Laser Ther 2013;15:336-339.
26. Singh S, Khandpur S, Verma P, Singh M. Follicular Dowling-Degos disease: A rare variant of an evolving dermatosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79:802-804.
27. Tang JC, Escandon J, Shiman M, Berman B. Presentation of reticulate acropigmentation of Kitamura and Dowling-Degos disease overlap. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5:41-43.
28. Horner ME, Parkinson KE, Kaye V, Lynch PJ. Dowling-Degos disease involving the vulva and back: case report and review of the literature. Dermatol Online J 2011;17:1.
29. Bhagwat PV, Tophakhane RS, Shashikumar BM, Noronha TM, Naidu V. Three cases of Dowling Degos disease in two families. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:398-400.
30. Kawaguchi M, Hearing VJ. The roles of ADAMs family proteinases in skin diseases. Enzyme Res 2011;2011:482-498.
31. Santos R, Beltrán G, Meza B, Martínez S. Presentación inusual de un caso de acropigmentación reticulada de Kitamura. Dermatol Peruan 2003;13:231-233.
32. Vasudevan B, Verma R, Badwal S, Pragasam V. A case of reticulate acropigmentation of Kitamura: Dowling-Degos disease overlap with unusual clinical manifestations. Indian J Dermatol 2014;59:290-292.
33. Liu H, Li Y, Hung KK, Wang N, et al. Genome-wide linkage, exome sequencing and functional analyses identify ABCB6 as the pathogenic gene of dyschromatosis universalis hereditaria. PLoS One 2014;9:87250.
34. Marecos R, Cubilla E, Guzmán A, Mendoza G, Celías L. Discromatosis hereditaria universal: relato de un caso. Dermatol Pediatr Lat 2011;9:104-108.
35. Liu Q, Wang Z, Wu Y, Cao L, et al. Five novel mutations in the ADAR1 gene associated with dyschromatosis symmetrica hereditaria. BMC Med Genet 2014;15:69.
36. Gaiewski CB, Zuneda-Serafini S, Werner B, Deonizio JM. Dyschromatosis symmetrica hereditaria of late onset? Case Rep Dermatol Med 2014;2014:639537.
37. Fasano ME, Palacios A, Ivanov ML, Verea MA, Erzi S. Papilomatosis confluente y reticulada. A propósito de dos casos y revisión de la literatura. Arch Argent Dermatol 2011;61:233-238.
38. Inalöz HS, Patel GK, Knight AG. Familial confluent and reticulated papillomatosis. Arch Dermatol 2002;138:276-277.
39. Lugassy J, McGrath JA, Itin P, Shemer R, et al. KRT14 haploinsufficiency results in increased susceptibility of keratinocytes to TNF-alpha-induced apoptosis and causes Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. J Invest Dermatol 2008;128:1517-1524.
40. Itin PH, Burger B. Spontaneous fading of reticular pigmentation in Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. Dermatology 2010;221:135-136.
41. Lugassy J, Itin P, Ishida-Yamamoto A, Holland K, et al. Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and dermatopathia pigmentosa reticularis: two allelic ectodermal

dysplasias caused by dominant mutations in KRT14. Am J Hum Genet 2006;79:724-730.
42. Xu W, Yang X, Hu X, Li S. Fifty-four novel mutations in the NF1 gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. Int J Mol Med 2014;34:53-60.
43. Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. Int J of Dermatol 2000;39:784-788.
44. Wenzel G, Petrow W, Tappe K, Gerdsen R, et al. Treatment of Dowling-Degos disease with Er:YAG-laser: results after 2.5 years. Dermatol Surg 2003;29:1161-1162.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas, apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México, tiene como sede al prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.
Sus objetivos son claros y precisos, afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:
http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/

Misión y Visión de la FDA

"Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social."

"Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social."