

Acropigmentación reticulada de Dohi: Revisión de genodermatosis con pigmentación reticular a partir de un caso clínico.

Constanza Ramírez¹, Marcela Le Bert², Ligia Aranibar³, Constanza Gajardo⁴

^{1,3}Departamento Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile; ²CRS Cordillera, Santiago, Chile; ⁴Cesfam Dr Salvador Allende, Santiago.

Resumen

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria se encuentra dentro de los desórdenes con pigmentación reticular hereditaria. Es una rara entidad que se describió por primera vez en 1929 en Japón por Toyama. Presenta herencia autosómica dominante y el gen responsable se encuentra en el cromosoma 1q21 que codifica para una proteína ARN-adenosina desaminasa (ADAR1 o DSRAD). A pesar, que es un desorden benigno y no reviste complicaciones suele ser estéticamente desfigurante. A continuación, se presenta un caso clínico y se realizará una revisión de la literatura de los otras genodermatosis con pigmentación reticular.

Palabras claves: Acropigmentación, reticulada, discromía.

Summary

Hereditary symmetric dyschromatosis, also known as reticulated acropigmentation of Dohi is included within a spectrum of reticulate pigment disorders of the skin. It's a pigmentary disorder characterized by the presence of hypopigmented and hyperpigmented macules giving a reticular pattern in acral areas. It is a rare entity first described in 1929 by Toyama in Japan. It has autosomal dominant inheritance and the responsible gene codes for an RNA adenosine deaminase protein (ADAR1 or dsRAD) on chromosome 1q21. Although, it's a benign disorder, it can be aesthetically disfiguring. We present a case report and review of the literature of genodermatosis with reticular pigmentation.

Key words: acropigmentation, reticulated, dyschromatosis

Introducción

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria es una entidad de herencia autosómica dominante que se encuentra englobada dentro de los desórdenes cutáneos con pigmentación de patrón reticular hereditaria. A continuación se presenta un caso clínico y se realizará una revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente de 15 años, género masculino, sin antecedentes mórbidos. Consulta por aparición progresiva de “manchas

pigmentadas y claras” asintomáticas desde los 5 años de edad en manos, codos y pies. Al examen físico se constata la presencia de máculas hipocrómicas e hiperocrómicas en patrón reticular, ubicación acral (manos, pies y codos) y simétrica, sin otros hallazgos (Figuras 1 y 2). Al interrogatorio dirigido el padre, los dos hermanos varones menores presentan lesiones similares desde la infancia por lo que son citados donde se constata la presencia de lesiones de similares características pero de menor extensión que el paciente (Figuras 3, 4, 5 y 6). Con esta información se plantea como diagnóstico clínico una discromía simétrica hereditaria acral o acropigmentación reticulada de Dohi (ARD).

Correspondencia: Constanza Ramirez
Correo electrónico: coni.ram@gmail.com



Figura 1

Máculas acrómicas e hipercrómicas en patrón reticular en dorso de manos de paciente.



Figura 2

Máculas acrómicas e hipercrómicas en patrón reticular en pies de paciente.



Figura 3

Manos de padre .



Figura 4

Manos del hermano n° 1.



Figura 5 y 6

Cara y manos de hermano n°2.



Discusión

Definición

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria se engloba dentro de los desórdenes cutáneos con pigmentación de patrón reticular hereditaria. Este es un grupo de entidades consideradas genodermatosis que comparten la presencia de máculas hiperpigmentadas junto a hipopigmentadas que se entremezclan en un "patrón reticular".

Esta entidad es un tipo de discromía hereditaria, que se caracteriza por la presencia de máculas de hiperpigmentación junto a hipopigmentación en patrón reticular en ausencia de telangiectasias y atrofia (lo que la diferencia de la poikilodermia). Se han diferenciado dos formas clínicas: la generalizada llamada discromía universalis hereditaria y la de predominio acral llamada discromía simétrica hereditaria o acropigmentación reticulada de Dohi (ARD)¹.

Epidemiología

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) constituye una rara entidad que se describió por primera vez en 1929 por Toyama en un niño japonés de 3 años². Posteriormente la mayoría de las publicaciones son familias japonesas, sin embargo también hay casos descritos en Asia, Europa y Sudamérica³⁻⁵. En la actualidad hay alrededor de 47 casos publicados en la literatura.

Etiopatogenia

Es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia, aunque se han descrito casos de herencia autosómica recesiva y otros esporádicos. El gen responsable sería el que codifica para una enzima de edición de ARN llamada ARN-adenosina desaminasa (ADAR1 o DSRAD) en cromosoma 1q21. A la fecha se han descrito múltiples mutaciones que causan menor actividad de la enzima lo que induciría una migración irregular de melanoblastos desde cresta neural hacia la piel o una irregularidad en la diferenciación de melanosomas durante el período embrionario^{6,7}.

Clínica

Clínicamente, esta entidad se evidencia en la primera dé-

cada, usualmente antes de los 6 años de edad. Se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas que se mezclan dando un patrón reticular. La distribución suele ser simétrica y acral en dorso de manos y pies. Las lesiones pueden extenderse hacia proximal en codos, rodillas, y región supraclavicular, sin embargo la progresión suele detenerse hacia la adolescencia. La región facial generalmente es respetada aunque se pueden observar lesiones tipo efélides¹. Se ha descrito gran variedad de patrones dermatoscópicos dentro de las mismas máculas pigmentadas; como manchas de pigmentación reticular, manchas con pigmentación difusa o puntos hiperpigmentados lo que podría indicar que la actividad de los melanocitos varía en cada lugar⁸.

Histopatología

En general no es necesario el estudio histológico para realizar el diagnóstico. Si se realiza una biopsia, la histología muestra que en las zonas hiperpigmentadas hay proliferación filiforme de las crestas interpapilares con aumento de melanina en la capa basal con número de melanocitos conservados. En cambio, en las zonas hipopigmentadas se evidencia una disminución o ausencia de pigmento melánico. No se han observado diferencias en la cantidad de melanocitos entre las dos áreas^{3,9,10}.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se ha descrito un algoritmo de criterios mayores que comparten las distintas genodermatosis con pigmentación reticular. Para realizar el diagnóstico deben cumplirse 3 de 4 criterios mayores (3 clínicos y 1 histológico). Tal como ocurrió en nuestro caso clínico, no fue necesario realizar biopsia para corroborar el diagnóstico ya que se contaba con los otros 3 criterios clínicos mayores (Tabla 1)⁹.

Además, se han planteado criterios menores que distinguen a las distintas entidades clínicas que pertenecen al espectro de los desórdenes con pigmentación reticular (detalle en diagnóstico diferencial).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse a las otras entidades dentro del espectro de desórdenes cutáneos con pigmentación reticular hereditaria⁹.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Pigmentación reticular hereditaria

	Criterios mayores (se deben cumplir 3 de 4)	Criterios menores (características adicionales)
Apariencia clínica	Pigmentación reticulada adquirida en distintos localizaciones	- Pits palmo plantares - Alteración de los dermatoglifos - Erupción rosácea-like - Cicatrices periorales tipo pitting
Localización	Acral	No acral
Histopatología (biopsias de distinto sitios)	Crestas interpapilares elongadas con pigmentación basal	-Quistes foliculares aperturas tipo comedón - Acantolisis de epidermis suprabasal -Atrofia epidérmica - Pseudoquistes - Proliferación capilar - Linfedema
Antecedentes genéticos	Historia familiar positiva con lesiones cutáneas similares	Mutaciones de genes que codifican para queratina 5 y14 y/o DSRAD/ADAR1

Tabla 1. Adaptado de Muller C. The spectrum of reticulate pigment disorders of the skin revisited. Eur J Dermatol. 2012;22(5):596-604 (9).

1. Discromatosis universal hereditaria: la distribución de las máculas hipo e hiperpigmentadas es generalizada sin predominio acral. Se han descrito casos asociados a otras anomalías como talla baja, sordera a tonos altos, elastosis solar y epilepsia¹¹.

2. Acropigmentación reticulada de Kitamura: es otra entidad de herencia autosómica dominante. Se desconoce el gen responsable a la fecha. Se aprecia clínicamente entre la primera y segunda década de la vida. Se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas deprimidas con patrón reticular en dorso manos y pies. No se observan lesiones hipopigmentadas. Además, presentan pits palmoplantares y alteraciones en dermatoglifos. En la histología se observa atrofia epidérmica y aumento de número de melanocitos en la capa basal¹².

3. Enfermedad de Dowling- Degos: es una genodermatosis de herencia autosómica dominante. Se ha evidenciado mutación en el gen de queratina 5 y 14. Se detecta generalmente en adultos jóvenes. Clínicamente se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas en pliegues (axilas, submamaria, ingle y cuello), las que aumentan progresivamente. Al igual que el anterior, no se observan lesiones hipopigmentadas. Otros hallazgos característicos son los

quistes foliculares tipo comedón en cuello y espalda, además de cicatrices deprimidas periorales. En la histología se observa adelgazamiento del epitelio suprapapilar, elongación de crestas interpapilares con pigmentación basal y quistes foliculares comedon-like; el número de melanocitos no se encuentra alterado¹³.

4. Enfermedad de Galli- Galli: es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante. Sería causada por una mutación en el gen de la queratina 5. La edad de inicio ha sido reportada en la pubertad y adolescencia. Clínicamente presenta hallazgos casi indistinguibles de la enfermedad de Dowling Degos. La diferencia entre estas dos entidades se puede hacer con la histopatología, ya que en la Enfermedad de Galli- Galli se aprecia acantolisis moderada a severa en la epidermis suprabasal^{14,15}.

5. Síndrome de Haber: es una rara genodermatosis con herencia autosómica dominante, aún no se ha descrito el gen responsable. Clínicamente se observa como una erupción facial persistente tipo rosácea con eritema, telangiectasias y pápulas foliculares. Otros hallazgos clínicos son pápulas pigmentadas y queratósicas en axilas, cuello y dorso. También, pueden observarse cicatrices tipo pitting faciales. Los hallazgos histopatológicos incluyen crecimiento epitelial fili-

forme con pigmentación basal, pseudoquistes, proliferación capilar y linfedema^{9,16}.

Es importante mencionar que en los últimos años se han descrito cuadros de sobreposición clínica y genética, por lo que se ha planteado que los desórdenes de pigmentación reticular podrían ser variantes clínicas dentro del mismo espectro¹⁷.

Otros diagnósticos diferenciales comunes que presentan hipopigmentación e hiperpigmentación son el vitíligo (en particular cuando hay áreas de repigmentación espontánea perifolicular) y xeroderma pigmentoso. En los cuadros en que predomina la hiperpigmentación reticulada debe diferenciarse de otras causas de hiperpigmentación adquiridas (drogas, post inflamatoria, eritema ab igne).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento se han publicado casos en que las máculas hipopigmentadas se han manejado con ácido azelaico, PUVA y corticoides tópicos sin éxito¹⁸. Un trabajo reciente muestra buenos resultados en un paciente tratada con injertos por punch seguido de láser excimer¹⁹. Se han descrito tratamientos exitosos con láser ablativos de otros cuadros de genodermatosis con pigmentación reticular como en enfermedad de Dowling-Degos y de Galli- Galli^{20,21}.

Conclusiones

Hemos realizado una revisión de los distintos desórdenes que presentan pigmentación reticulada hereditaria con énfasis en la acropigmentación reticulada de Dohi. En general, todos estos cuadros comparten la forma de herencia que se suele evidenciar años después del nacimiento (autosómica dominante), la presencia de hipo y/o hiperpigmentación reticular y la histopatología (crestas interpapilares elongadas con pigmentación basal). Se diferencian principalmente en los genes afectados, la edad de aparición, localización cutánea, y hallazgos clínicos menores.

Es importante para los dermatólogos el reconocer sus características clínicas principales para diferenciarlas de otros cuadros como la poiquilodermia congénita, vitíligo y otras causas de hiperpigmentación adquiridas (drogas, post inflamatoria). Además, a pesar que la mayoría de éstos desórdenes son benignos y no revisten mayores riesgos para los pacientes son estéticamente desfigurantes. Un correcto diagnóstico puede evitar el realizar tratamientos innecesarios con poca eficacia.

 **Neolucid**[®]
ÁCIDO HIALURÓNICO **ULTRA HR**

**Acción
hidratante
y humectante**



**Acción
Anti - Edad**



*Hidrata
y Repara*



Referencias bibliográficas

1. Marí J, Escutia B, Febrer I, Aliaga A. Acropigmentación reticulada de Dohi. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:288-290
2. Toyama I. Dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Jpn J Dermatol* 1929; 27: 95–96, (In Japanese).
3. Mohana D. Reticulate Acropigmentation of Dohi: A Case Report with Insight into Genodermatoses with Mottled Pigmentation. *Indian J Dermatol*. 2012; 57(1): 42–44
4. Consigli J, Zanni MS, Ragazzini L, Danielo C. Dyschromatosis symmetrica hereditaria: report of a sporadic case. *Int J Dermatol*. 2010; 49(8): 918–920.
5. Fernandes NC, Andrade LR. Caso para diagnóstico. Acropigmentação reticulada de Dohi. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(1):109-110.
6. Miyamura Y, Suzuki T, Kono M, Inagaki K, et al. Mutations of the RNA-specific adenosine deaminase gene (DSRAD) are involved in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):693-699.
7. Li W, Wu QY, Li N, Deng DQ, Zhang RS, et al. A novel deletion mutation of the ADAR1 gene in a Chinese patient with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Genet*. 2014;93(2):523-525.
8. Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, et al. Dermoscopic features in a case of dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol*. 2011;38(1):91-93.
9. Muller CS, Tremezaygues L, Pföhler C, Vogt T. The spectrum of reticulate pigment disorders of the skin revisited. *Eur J Dermatol*. 2012;22(5):596-604.
10. Oyama M, Shimizu H, Ohata Y, Tajima S, Nishikawa T. Dyschromatosis symmetrica hereditaria (reticulate acropigmentation of Dohi): report of a Japanese family with the condition and a literature review of 185 cases. *Br J Dermatol*. 1999;140(3):491-496.
11. Pavitrán K. Dyschromatosis universalis hereditaria with epilepsy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1985;51:277–9.
12. Kono M, Sugiura K, Suganuma M, Hayashi M, Takama H, 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(17):3524-3533.
13. Wititsuwannakul J, Noppakun N. Generalized dowling-degos disease: case reports. *Ann Dermatol*. 2013;25(3):360-364.
14. Hanneken S, Rutten A, Pasternack SM, Eigelshoven S, El Shabrawi-Caelen L, et al. Systematic mutation screening of KRT5 supports the hypothesis that Galli-Galli disease is a variant of Dowling-Degos disease. *Br J Dermatol*. 2010; 163(1): 197-200.
15. Gilchrist H, Jackson S, Morse L, Nicotri T, Nesbitt LT. Galli-Galli disease: A case report with review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(2): 299-302.
16. Sanderson KV, Wilson HT. Haber's Syndrome. Familial Rosacea- Like Eruption with Intraepidermal Epithelioma. *Br J Dermatol*. 1965; 77: 1-8.
17. Braun-Falco M, Volgger W, Borelli S, Ring J, Disch R. Galli-Galli disease: an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling- Degos disease? *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(5): 760-763.
18. Schnur R, Heymann W. Reticulate hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16(1):72-80.
19. Kawakami T, Otaguchi R, Kyoja M, Soma Y, Suzuki T. Patient with dyschromatosis symmetrica hereditaria treated with miniature punch grafting, followed by excimer light therapy. *J Dermatol*. 2013;40(9):771-772.
20. Wenzel J, Tappe K, Gerdson R, Uerlich M, Philipp-Dormston W, et al. Successful treatment of Dowling-Degos disease with Er:YAG laser. *Dermatol Surg*. 2002; 28(8): 748-750.
21. Voth H, Landsberg J, Reinhard G, Refke M, Betz RC, et al. Efficacy of ablative laser treatment in Galli-Galli disease. *Arch Dermatol*. 2011; 147(3): 317-320