

ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico

ICTIOSIS LAMELAR AUTOSÓMICA RECESIVA: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CASO CLÍNICO



Ene - Mar 2020 | Vol. 101 N°1

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rev. argent. dermatol. 2020; 101 (1): 113 - 138

Publicado en línea 2020, abril 14 / Published online 2020 Apr 14

Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico

Autores | Contacto

Paez E¹, Tobia S¹, Colmenarez V¹, Herrera K¹, Duarte J M², Vivas S C³

1. Residente del 1er año del Postgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

2. Residentes del 3º año del Postgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

3. Jefe de Servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela; Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 11-10-2018

Recibido primer Corrector: 18-09-2019

Recibido segundo corrector: 26-03-2020

Aceptado para su Publicación: 14-04-2020

Ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejera

Dirección: Av. Lisandro Alvarado, Edificio Hospital

Central De Valencia, Urbanización Lisandro

Alvarado, Valencia Edo. Carabobo, Venezuela.

Correo electrónico:

postgradodermatologiachet@gmail.com

evapaez.flores@gmail.com

RESUMEN

Las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR) son poco frecuentes a nivel mundial con una incidencia de 1:300,000 nacimientos, se caracterizan por trastornos de la queratinización, entre sus variantes engloban las formas no sindrómicas de ictiosis, como la ictiosis laminar (IL), la eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC) y actualmente se incluyen la ictiosis arlequín, el bebé colodión autorresolutivo, el bebé colodión autorresolutivo acral y la ictiosis en traje de baño. Desde el punto de vista genético son heterogéneas, originadas por una mutación en el gen de la transglutaminasa 1 y se las ha asociado a TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22 y ABCA12. Clínicamente, la ictiosis se caracteriza principalmente por piel gruesa, escamas laminares adherentes con hendiduras profundas. En este trabajo pretende revisar los conocimientos actuales en el campo de las ICAR, incluyendo aspectos clínicos, histológicos, ultraestructurales, genético-moleculares, tratamiento, y también su manejo clínico.

PALABRAS CLAVE:

Ictiosis congénita autosómica recesiva, trastornos de la queratinización, mutación transglutaminasa 1.

ABSTRACT

The autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a rare worldwide condition with an incidence of (1: 300,000 births), characterized by disorders of keratinization, among its variants encompass the non-syndromic forms of ichthyosis, such as laminar ichthyosis (IL), congenital ichthyosiform erythroderma (EIC) and currently include harlequin ichthyosis, self-healing colodion baby, acral self-healing colodion baby and ichthyosis in swimsuits. From a genetic point of view, they're heterogeneous, originated by a mutation in the gene of transglutaminase 1 and associated with TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22 and ABCA12. Clinically, ichthyosis is mainly characterized by thick skin, adherent lamellar scales with deep clefts. The aim of this work is to review the current knowledge in the field of ICAR, including clinical, histological, ultrastructural, genetic-molecular and therapeutic aspects as well as its clinical management.

KEY WORDS:

Autosomal recessive congenital Ichthyosis, keratinization disorders, transglutaminase mutation 1.

INTRODUCCIÓN

El termino ictiosis define como un grupo de enfermedades con alteraciones en la cornificación, su nombre deriva de la palabra griega *ichthys* que significa pez, debido al aspecto escamoso de la piel,¹ esta patología se define como un grupo de enfermedades que producen escamas visibles en toda o gran parte de la superficie de la piel, se caracterizan por presentar hiperqueratosis y/o descamación.¹ Estas anomalías ocurren en cualquiera de las fases que se llevan a cabo durante la diferenciación epidérmica terminal, cuya finalidad es la de formar el estrato córneo.²

La ictiosis hereditaria corresponde a trastornos genéticos de la cornificación, a diferencia de la ictiosis adquirida, que pueden ser secundarias a neoplasias malignas, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas, metabólicas, reacciones medicamentosas y deficiencias nutricionales.¹ En el año 1933, Cockayne sugiere la primera clasificación genética, donde se distinguen formas autosómicas (dominante- recesiva) y la forma ligada al sexo, más tarde en 1965, Wells y Kerr introducen las formas de herencia entre la ictiosis vulgar y la ictiosis ligada al X, para el año 1966, Frost y colaboradores distinguen 2 grupos de ictiosis: normocinéticas e hiperkinéticas, las cuales dependerán si el defecto se encuentra a nivel del proceso de cornificación o en el tiempo durante el cual se lleva a cabo la descamación, por último en 1978, Kopp y colaboradores evidencian el déficit de la actividad de la sulfatasa esteroidea.³

En el año 2009 un grupo de expertos desarrolló una nueva clasificación de consenso basada principalmente en las características clínicas, considerando los aspectos fisiopatológicos y moleculares descubiertos hasta el momento, lo que ha permitido facilitar la comprensión de la enfermedad y el estudio de los pacientes. Esta clasificación identifica 36 tipos de ictiosis, las cuales se dividen en subgrupos de acuerdo a la presencia o no de compromiso extracutáneo, frecuencia de la enfermedad y patrón de herencia.¹ (tabla 1). Cabe destacar que las manifestaciones extracutáneas permiten identificar **2 grandes grupos de ictiosis**, cuando el defecto genético se manifiesta exclusivamente en la piel se denominan **ictiosis no sindrómicas**, mientras que la presencia de alteraciones en otros órganos o sistemas además de la piel, define las **ictiosis sindrómicas**.^{1,4} (tabla 2-3)

La ictiosis lamelar tiene una incidencia de 1 en 200,000 o 300,000 nacimientos,⁵ afecta ambos sexos y a todas las razas, sin un patrón geográfico definido; sin embargo, debido a que generalmente presenta un patrón autosómico recesivo se observa más en países con alto índice de consanguinidad; aunque existen algunas comunicaciones de casos transmitidos con un patrón de herencia autosómico dominante.² Existen pocos datos sobre la epidemiología de las ICAR. En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia al nacimiento de 1:100.000 para la IL y 1:200.000 para la EIC. Otros estudios han calculado una prevalencia conjunta para IL y EIC de 1:200.000-300.000. En algunos países, como Noruega, la prevalencia estimada es mayor (1:91.000) debido a la existencia de mutaciones fundadoras.⁵

Este padecimiento se desarrolla debido a una mutación del gen de la transglutaminasa 1, que es una proteína asociada a la membrana de los queratinocitos, de 92 kDa; el subtipo mayor se encuentra en la epidermis y es la responsable de ensamblar las proteínas precursoras que forman la capa córnea, la banda marginal se produce por la síntesis de loricrina e involucrina; formadas por la participación de la transglutaminasa de los queratinocitos (TG). El gen de TG se localiza en el cromosoma 14q11 y otros en el cromosoma 17p13.1, identificados como ALOXE3 y ALOXE12B; recientemente se han

comunicado casos con mutaciones en el cromosoma 2.² sin embargo en casos de Ictiosis severa la herencia es autosómica recesiva, y al igual que la anterior la mayoría de los casos son producto de mutaciones en el gen que codifica la enzima transglutaminasa-1 (TGM-1), con mutaciones en otros genes como NIPAL4, CYP4F22, ABCA12 y otros aún no identificados.^{1,5} La disminución o pérdida de función de la enzima TGM-1 altera la formación de la envoltura cornificada y la unión de los lípidos intercelulares, resultando en un trastorno importante de la diferenciación y descamación, generando hiperqueratosis por retención.^{1,5}

En 1985 Sibert y colaboradores definieron la ictiosis como un defecto en la síntesis de una proteína del estrato córneo, filagrina, y de su precursor, profilagrina, en pacientes con esta patología. La filagrina interactúa con la queratina para formar los filamentos de filagrina-queratina en el estrato córneo, también se produce la liberación de aminoácidos libres, manteniendo la hidratación de los corneocitos y una descamación adecuada, en la ictiosis se altera la profilagrina, causando disminución de la filagrina, aminoácidos libres, lo que trae como consecuencia la descamación (por retención figura 1).^{3,6}

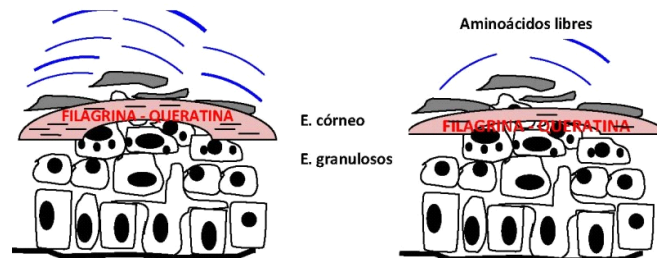


Figura1: Formación complejo filagrina-queratina Escasa formación complejo filagrina-queratina.³

La ictiosis congénita recesiva tiene una prevalencia estimada de 1:138.000-1:300.000.^{1,4} y el 60% de los casos corresponde a la manifestación inicial de eritrodermia ictiosiforme congénita o ictiosis lamelar,^{1,7} se dividieron en 5 subtipos en 1992, se desarrolla la clasificación de Heidelberg:⁶

Ictiosis congénita tipo I: Evoluciona a EIC no B; inicia como bebé colodión que posteriormente progresa a eritrodermia con escamas en tronco, cara y partes flexoras de las extremidades.⁶

Ictiosis congénita tipo II: Evoluciona a ictiosis laminar. Se presenta como un bebé colodión al nacer, con importante eclabión y ectropión, confundida frecuentemente con el feto arlequín. La microscopía electrónica demuestra hendiduras de colesterol en el estrato córneo.⁶

Ictiosis congénita tipo III: No desarrolla eritrodermia, se observan escamas con patrón reticulado. La microscopía electrónica demuestra membranas perinucleares elongadas en las capas granulosas y córneas.⁶

Ictiosis congénita tipo IV: Se presenta en bebés prematuros y se observan malformación de orejas, piel con aspecto de «parchado» e hiperqueratosis palmo-plantar. Es común la muerte prenatal debido a la obstrucción de la tráquea que conduce a asfixia. La microscopía electrónica revela acúmulos de membranas de lípidos y edema paranuclear en las capas granulosa y córnea.⁶

Ictiosis congénita tipo V: Inicia como bebé colodión. Sólo se ha reportado un caso de este tipo de ictiosis, con escama generalizada en cara, tronco y extremidades, eritrodermia pronunciada, hiperqueratosis palmoplantar, uñas disqueratósicas, hipospadias, hipogonadismo y retardo en el crecimiento. La microscopía electrónica muestra marcada supresión de la queratinización y células binucleadas.⁶

Las características clínicas se manifiesta al nacer como bebé colodión, esta membrana que los recubre se desprende dentro de los 10 a 14 días después de nacidos.^{2,8} Posteriormente se observan escamas grandes romboidales, hiperpigmentadas, oscuras, gruesas y con fisuras, de distribución generalizada y patrón en mosaico, con mínima eritrodermia o sin ella, la hiperqueratosis generalizada y el taponamiento de los conductos sudoríparos, inducen la disminución de la sudoración e hipertermia, así mismo existen alteraciones en las glándulas sudoríparas que favorecen una piel seca y no flexible, con disminución de los arcos de movilidad articular con contracturas flexurales; la queratodermia palmoplantar es frecuente, las uñas pueden presentar onicogriposis, desviación lateral, hiperqueratosis subungueal, surcos y fisuras longitudinales, las alteraciones en el tallo del pelo no son frecuentes, suele presentar ectropión, eclabión, hipoplasia de cartílagos nasales y auriculares.^{2,6}

Histológicamente se caracteriza por moderada hiperqueratosis ortoqueratósica masiva, disminución o ausencia del estrato granuloso, observado hasta en el 75% de los pacientes o hipergranulosis y acantosis moderadas; ² disminución de los anexos, hiperqueratosis folicular con tapones córneos foliculares, en dermis existe vasodilatación e infiltrado moderado linfohistiocítico perivascular, en algunos casos pueden presentarse con patrón psoriasiforme.⁵ La tasa de proliferación celular es normal; El diagnóstico diferencial se realiza con ictiosis ligada a X, eritrodermia ictiosiforme congénita y síndrome de Netherton.¹

El diagnóstico, en el grupo más frecuente no genera dificultad, si realizamos una buena historia, determinando el árbol genealógico y los datos durante el examen físico completo, si existen anomalías asociadas, que pueden orientar hacia determinados tipos de ictiosis infrecuentes.³ Es importante realizar una historia clínica detallada y examen físico completo con énfasis en el fenotipo cutáneo (patrón de descamación e hiperqueratosis, calidad y color de las escamas), inicio y evolución (bebé colodión, eritrodermia al nacimiento o ictiosis de inicio tardío), presencia de otras características dermatológicas (eritema, prurito, ampollas, erosiones, alteración de faneras), compromiso extracutáneo e historia familiar (patrón de herencia).^{1,2} Los hallazgos clínicos e histológicos aportan información relevante para el diagnóstico.¹ En el caso de ictiosis vulgar, la reducción o ausencia del estrato granuloso es característico y en la ictiosis epidermolítica, la presencia de ampollas microscópicas y fisuras acantolíticas orientan al diagnóstico, aun cuando no se observen erosiones o ampollas. La observación de pelos a la microscopia también aporta datos interesantes. La alteración en tallo de bambú o tricorrexis invaginata es un criterio diagnóstico de síndrome de Netherton.³ En cambio, la visualización de pelos atigrados con luz polarizada es característica de tricotiodistrofia, la disminución de gránulos de queratohialina es común en la ictiosis vulgar, y la disrupción del citoesqueleto, separación de desmosomas, secreción anormal de cuerpos lamelares se observa en las ictiosis queratinopáticas.^{1,3}

El tratamiento sintomático debe ser individualizado, ya que la efectividad y tolerancia de cada paciente es diferente, es importante considerar la edad, el tipo y gravedad de la ictiosis, la extensión y/o localización de las lesiones y la respuesta a terapias previas. El dermatólogo tiene un rol fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, sin embargo, el manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario.^{5,8}

Los emolientes y queratolíticos tópicos suelen ser la primera línea de tratamiento, ya que mejoran la función de barrera y facilitan la descamación al ser aplicados al menos 2 veces al día, para hidratar la piel se utilizan preparados con urea, glicerol o vaselina.^{1, 9} En pacientes con escamas gruesas e hiperqueratosis marcada se puede añadir uno o más agentes queratolíticos como urea en altas concentraciones, ácido láctico, ácido salicílico y propilenglicol.^{1,5} Los moduladores de la diferenciación de queratinocitos, como retinoides tópicos (tretinoína, adapaleno y tazaroteno) pero pueden causar irritación local.^{1,5,9} Sin embargo a pesar que los retinoides orales son particularmente eficaces en la reducción de la cantidad de escama, pueden exponer al paciente a una eritrodermia subyacente.²

Los retinoides orales (isotretinoína y acitretin) son derivados de la vitamina A que actúan regulando la proliferación y diferenciación celular, previniendo la hiperqueratosis y facilitando la descamación. En general, se reservan para ictiosis graves o refractarias al tratamiento tópico. Se recomienda iniciar con dosis bajas, y mantener un seguimiento estrecho por sus importantes efectos adversos (alteraciones mucocutáneas, teratogenicidad, alteraciones musculoesqueléticas, metabolismo lipídico y hepático).^{5, 1}

Un estudio preliminar desarrolló un protocolo de investigación con la utilización de Isotretinoína, tomando como base el PASI (Psoriasis Area and Severity Index) que cuantifica la extensión y la intensidad en el marco de la severidad de la Psoriasis, el cual modificamos tomando los mismos criterios y le denominamos IASIS (ICHTHYOSIS AREA AND SEVERITY INDEX), tomando parámetros como la extensión, eritema, descamación, y adhesión de las escamas, además de evaluar el comportamiento del ectropión (eversión del párpado), dicho protocolo se basa: en el uso de urea 10%, lagrimas artificiales y shampoo con piritionato de Zinc 3 veces a la semana para el cuero cabelludo asociado a aceite de oliva. Los controles se realizaron mensualmente y los exámenes de laboratorios cada 2 meses, la dosis fue calculada de acuerdo al peso y edad, <5 años 5 mg diarios VO después de almuerzo, se absorbe mejor con los alimentos; 6-12 años 10 mg y > de 15 años 20 mg cada día, los resultados mostraron la disminución de acuerdo a las semanas de tratamientos, mejorando su IASI, obteniendo una respuesta excelente mejorando la adherencia de las escamas, pliegues palmo-plantares, ectropión en un 50 % sin alteraciones de importancia, salvo la xerosis cutánea, con aumento importante de la descamación, a pesar de los resultados los retinoides orales deben reservarse para casos con ictiosis graves.⁴ Los derivados de vitamina D (calcipotriol), son especialmente útiles en áreas hiperqueratósicas.^{1,5}

Los preparados con N-acetilcisteína al 10% en una base water in oil (w/o), han demostrado ser efectivos, seguros y bien tolerados en pacientes con IL,^{1,10} en los neonatos y lactantes, se recomienda utilizar un vehículo sin medicación, dado que la piel es más sensible, menos tolerable a los queratolíticos y presenta un mayor riesgo de absorción percutánea de productos tópicos como urea y ácido salicílico, entre otros. Respecto a la selección de tratamiento, es importante considerar que las ICAR responden bien al uso de queratolíticos potentes, mientras que las ictiosis queratinopáticas tienden a empeorar con su uso, en caso de ectropión, el uso de lágrimas artificiales, lubricantes

oculares y la hidratación del rostro disminuyen la xeroftalmia y la retracción palpebral, por lo que la cirugía se reserva para casos de difícil manejo.¹

FUTURAS TERAPIAS

La terapia génica ha surgido como una posible alternativa curativa en el tratamiento de las ictiosis, basándose en la corrección de los genes defectuosos. Estudios experimentales en ictiosis severas, como IA e IL, muestran resultados prometedores. En IA se ha logrado corregir las mutaciones en el gen ABCA12, recuperando la expresión fenotípica de queratinocitos en cultivos celulares, mientras que en IL se ha conseguido restaurar la enzima TGM-1, corrigiendo la expresión fenotípica de piel humana trasplantada en ratones inmunosuprimidos.¹ Cabe esperar que los avances en el conocimiento de su etiopatogenia lleven a permitir solucionar el defecto genético o sustituir las proteínas deficitarias, pero son muy pocos los ensayos controlados que hacen referencia al tratamiento de las ictiosis y así el registro Cochrane sólo recoge 13 referencias bibliográficas, todas ellas sobre tratamientos tópicos.²

CASO CLINICO

Paciente pre-escolar de sexo femenino, de 4 años de edad, natural y procedente del estado Portuguesa, Venezuela. Fototipo cutáneo 3/6 según la escala de Fitzpatrick, quien acude al servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera CHET Valencia, estado Carabobo, por presentar piel seca con escama gruesa oscura desde los 2 meses de vida. Producto de madre de 33 años de edad primigesta, embarazo controlado, serología HIV, VDRL, IgM toxoplasmosis negativas en los tres trimestres, uroanálisis y urocultivo no patológicos, complicado con HTA Gestacional controlado con metildopa vía oral orden diaria, obtenido por parto eutócico simple a las 38 semanas por crisis hipertensiva, se obtiene recién nacido a término TAN: 52 cm PAN: 3,200 kg, complicado con síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia neonatal, es hospitalizada durante 48 horas en neonatología bajo diagnóstico de asfixia perinatal severa, síndrome metabólico: hipoglicemia, por lo que ameritó reanimación cardiopulmonar, posteriormente O₂ por oxihood 12 horas y posteriormente por manguera corrugada e hidratación parenteral, con evolución satisfactoria es egresada sin complicaciones. Desarrollo psicomotor acorde a edad sin alteraciones, antecedentes familiares niegan consanguinidad y antecedentes similares en la familia. Durante el periodo neonatal presenta eritrodermia y a los dos meses de edad presenta dermatosis generalizada a predominio facial y de extremidades caracterizada por descamación, acude a facultativo privado quien indica tratamiento tópico sin mejoría clínica, empeorando cuadro clínico. Acude a nuestro servicio a los 3 meses de edad por presentar dermatosis generalizada, bilateral y simétrica caracterizada por escama de tamaños variables poligonales, gruesa, adherente, hiperpigmentada, acompañada de xerosis y algunas fisuras (figuras 5-6-7). Sin alteraciones de palmas y plantas (figura 3). En el resto de la piel y los anexos se aprecia ectropión (figuras 1-2) escamas en piel cabelluda, pelo seco y quebradizo, alteraciones ungueales onicodistrofia, pitting y onicorrexis (figura 4), hipohidrosis con intolerancia al calor. A la dermatoscopia se evidencia escamas poligonales, hiperpigmentadas, gruesas adherentes con patrón en mosaico, además se observan fisuras de tamaños variables. (figura 8)

Se realizó el diagnóstico clínico de Ictiosis Laminar Congénita Autosómica Recesiva, además de valoración por el servicio de genética con realización de pedigree genético evidenciando en la Genealogía un caso segregante de Ictiosis Lamelar Autosómica Recesiva con caso índice en la III

generación y un riesgo de recurrencia del 25% en cada embarazo no se realiza test genético en vista de no estar disponible en Venezuela.

Como parte de la valoración integral y tratamiento se da explicación amplia de la enfermedad; manejo sintomático a base de emolientes y shampoo alquitranado, syndet, aceite de oliva ozonificado, SOFT esteroides, vitamina D, ácido fólico, Zinc, referida al servicio de pediatría y puericultura quien indica dieta balanceada (hipoalérgica – hiperproteica – normo calórica), con evolución satisfactoria (figura 11-12) evolución con terapia combinada (figura 13) valoración por el departamento de genética quienes con los datos obtenidos elaboran pedigree (figura 10). Actualmente se encuentra en rehabilitación; se solicitó interconsulta a oftalmología en donde indican tratamiento con ungüento y gotas lubricantes.

Laboratorios: hematología completa leucocitos: 8.200 mm³, Neutrófilo: 60%, Eosinófilos: 0%, Hemoglobina: 12gr/dl, Glicemia 80mg/dl, Urea 21 mg/dl, Creatinina sérica 0,7 mg/dl TGO 18 U/L TGP 20 U/L ecograma abdomino-pélvico sin alteraciones.

Hallazgos histopatológicos: hiperqueratosis con formación de vesículas intercorneales, espongirosis y acantosis moderada, tapones córneos foliculares e infiltrado moderado perivascular (figura 9).

COMENTARIO

La ictiosis autosómica recesiva es un término que abarca la Ictiosis Laminar (IL) esta se subdivide en 5 subtipos ⁶ explicados anteriormente, en vista de la evolución de nuestro caso podemos determinar que se trata de una patología autosómica recesiva subtipo II que evolucionó a Ictiosis Laminar, generalmente se presenta como un bebé colodión al nacer, pero la clínica que presentó nuestra paciente inició como una eritrodermia con mejoría clínica espontánea y reapareció a los 2 meses de edad presentando descamación y evolucionando posteriormente a escamas, oscuras, grandes, romboidales, con algunas fisuras, asociándose además a alteraciones en las glándulas sudoríparas que favorecen una piel seca disminuyendo su flexibilidad. En el caso que presentamos, desafortunadamente, a pesar de haberse iniciado de esta forma, y desarrollar manifestaciones clínicas floridas de la enfermedad, no se pudo determinar cuál era la mutación genética específica ya que actualmente no se cuenta con los medios para realizar dicho estudio en nuestro país, sin embargo, las terapias tópicas combinadas y el manejo multidisciplinario nos permitieron obtener una mejoría clínica satisfactoria, a pesar de las complicaciones propias que ha desarrollado la paciente durante la evolución natural de la enfermedad, con el desarrollo de ectropión; si bien es cierto, esta es una enfermedad no curable, pero se puede realizar una intervención médica adecuada, principalmente con el objeto de disminuir al mínimo las secuelas.

DISCUSIÓN

La nueva clasificación de ictiosis nos permite una mejor comprensión de la enfermedad y un correcto diagnóstico, ya que considera los aspectos clínicos, histológicos y moleculares de esta enfermedad. Dentro de la variedad de presentaciones clínicas de ictiosis lamelar autosómica recesiva, no es frecuente y de difícil tratamiento. En el Servicio de Dermatología de la ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejera CHET en Carabobo, Venezuela, la presentación clínica de esta patología es baja, correspondiendo el 60% de los casos a manifestación inicial de eritrodermia ictiosiforme congénita o ictiosis lamelar,^{1,7} tendencia relacionada con resultados de otros estudios internacionales. Se ilustra el

caso de pre-escolar femenina con clínica e histopatología demostrativa de una variante de ictiosis congénita recesiva, quien recibió tratamiento combinando tópico, sistémico, y análogos de la vitamina D, evolucionando satisfactoriamente a las semanas de tratamiento.

El uso de emolientes y queratolíticos favorecen la eliminación de la escama y el uso de sustancias como aceites vegetales,² como oliva, ozonificados, a nivel cutáneo promueve la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, modula la expresión del factor nuclear $\kappa\beta$, y otros marcadores pro inflamatorios, factores de crecimiento. Lo anterior se traduce en un efecto antiinflamatorio, una regeneración de la matriz intercelular y un incremento en la síntesis de colágeno y elastina. Además induce una actividad remodeladora y antimicrobiana, y potencializa el efecto terapéutico de múltiples principios activos utilizados por vía tópica.¹²

El Ozono, es una molécula obtenida a partir de oxígeno medicinal sometido a un gradiente eléctrico, la ozonización de los aceites vegetales se basa en el burbujeo; durante esta reacción se forman diferentes sustancias como: lipoperóxidos, ozónidos, aldehídos, cetonas. Estos ácidos grasos presentes en los aceites vegetales desde el punto de vista químico son ácidos carboxílicos con una cadena alifática que puede ser monoinsaturada o tener varias insaturaciones, en el caso del aceite de oliva tiene predilección a ácidos grasos mono insaturados.¹²

El mecanismo de acción exacto sobre la actividad biológica de los aceites ozonizados es aún desconocido. Sin embargo existen varias hipótesis. Una de ellas plantea que es probable que los triozonidos estables al entrar en contacto con los exudados de las heridas que se encuentran a una temperatura de aproximadamente 37°C, se descompongan y generen ozono, formando peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos, que serían los responsables de los efectos regenerativos y desinfectantes. Se plantea que la liberación lenta de ozono en las heridas favorece el proceso de cicatrización, no solo por la desinfección local sino también por favorecer a nivel local la liberación de citocinas con efectos reparadores;^{12,13} con relación a los efectos antimicrobianos el aceite ozonizado en contacto con un microorganismo genera afectaciones en su citoplasma; además de originar una reducción en el contenido de ácidos nucleicos que se corresponde con una reducción de la actividad lipasa, amilasa, keratinasa y ureasa.¹²

La liberación de factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF pueden incidir en la remodelación tisular, sin embargo, el efecto de oxidación local en los tejidos por los componentes del aceite ozonizado pueden estimular mecanismos antioxidantes endógenos y promover la reparación de los tejidos, esto se ha demostrado en múltiples estudios donde se evaluó la eficacia de la aceleración del proceso de cicatrización inducida por el aceite ozonizado, donde se involucran los factores de crecimiento; por lo que la activación de los mecanismos de reparación de los tejidos es de gran utilidad para el tratamiento tópico en varias patologías de índole dermatológico.¹²

En base a estos resultados y los reportados en otros casos clínicos de ictiosis lamelar,¹¹ se indica el uso tópico de aceite de oliva ozonificado en este caso de ictiosis lamelar obteniendo una reparación del tejido y evidenciando una evolución satisfactoria, asimismo es de vital importancia usar terapias combinadas que nos permitan potenciar la eficacia de nuestro tratamiento como los derivados de la vitamina D, cuyas funciones autocrinas inhiben la progresión celular y promueven diferenciación y apoptosis a través de receptores en múltiples estirpes celulares (eficacia respaldada en múltiples

estudios). Estas nuevas terapias representan una herramienta terapéutica del presente y el futuro en diferentes estados patológicos de la piel.

<p>Ictiosis no sindrómicas</p> <p>Ictiosis comunes Ictiosis vulgar Ictiosis recesiva ligada a X</p> <p>ICAR <i>Formas mayores</i> Ictiosis lamelar Eritrodermia ictiosiforme congénita Ictiosis arlequín <i>Formas menores</i> Bebe colodión autorresolutivo Bebe colodión autorresolutivo acral Ictiosis en traje de baño Ictiosis queratinopáticas <i>Formas mayores</i> Ictiosis epidermolítica Ictiosis epidermolítica Superficial</p> <p><i>Formas menores</i> Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva Ictiosis epidermolítica anular Ictiosis Curth-Macklin Nevus epidermolítico</p> <p>Otras formas Queratodermia loricina Eritroqueratodermia variabilis Síndrome de piel exfoliada Eritrodermia ictiosiforme congénita reticular Síndrome KCLICK</p>	<p>Ictiosis sindrómicas</p> <p>Ligadas a X Ictiosis recesiva ligada a X Síndrome IFAP Síndrome de Conradi-Hunermann-Happle</p> <p>Autosómicas <i>Trastornos del pelo</i> Síndrome de Netherton Tricotodistrofia Síndrome IH Síndrome IHCE</p> <p><i>Trastornos neurológicos</i> Síndrome de Sjogren Larsson Síndrome de Refsum Síndrome de MEDNIK</p> <p>Curso letal Síndrome de Gaucher tipo 2 Déficit múltiple de sulfatasas Síndrome de CEDNIK Síndrome ARC</p> <p>Otros signos asociados Síndrome Chanarin-Dorfman Síndrome KID Síndrome ictiosis-prematuridad</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(Tabla 1) Clasificación clínica según el consenso de ictiosis 2009

ICAR: ictiosis congénitas autosómicas recesivas; IH: ictiosis-hipotricosis; IHCE: ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante. Fuente: Oji et al.1

El siguiente cuadro nos refleja las características de los diferentes tipos de ictiosis con énfasis en los tipos más clásicos.

Tipo de ictiosis Ictiosis vulgar	Gen afectado FLG	Herencia AD	Características clínicas Se inicia en la infancia. Se caracteriza por xerosis, descamación generalizada color blanquecino, sin eritema basal. Respeta las fosas poplíteas y antecubitales. Se asocia a hiperlinealidad palmoplantar
Ictiosis recesiva ligada a X	STS	XR	Se presenta al nacimiento con eritrodermia y/o descamación generalizada. Se caracteriza por presentar escamas grandes, oscuras, adheridas, generalizadas, sin eritema. Respeta la cara, los pliegues, las palmas y las plantas
Ictiosis lamelar	TGM1/ALOXE3 / ALOX12B/NIPAL4/ CYP4F22/ ABCA12, otros	AR	Se presenta al nacimiento como bebé colodión. Se caracteriza por presentar escamas grandes, oscuras, generalizadas. No respeta pliegues Se asocia a ectropión, alopecia cicatricial, alteraciones ungueales e hipohidrosis
Eritrodermia ictiosiforme congénita	ALOXE3/ALOX12B, TGM1/NIPAL4/ CYP4F22/ABCA12, Otros	AR	Se presenta al nacimiento como bebé colodión. Se caracteriza por presentar escamas blancas, finas, generalizadas, con eritema de base Se puede asociar a ectropión leve, alopecia cicatricial, alteraciones ungueales e hipohidrosis
Ictiosis arlequín	ABCA12	AR	Inicia al nacimiento se presenta como bebe colodión severo. La presentación clínica es similar a un cuadro severo de IL o EIC
Bebe colodión autorresolutivo	TGM1, ALOX12B, ALOXE3	AR	Se presenta al nacimiento como bebe colodión, pero se resuelve en forma completa o casi completa a los 3 meses
Bebe colodión autorresolutivo acral	TGM1	AR	Inicia al nacimiento presenta membrana colodión acral, la cual se resuelve en forma completa a los 3 meses
Ictiosis en traje de baño	TGM1	AR	Se presenta al nacimiento. Se caracteriza por descamación tipo IL en el tronco, las axilas y el cuero cabelludo (áreas de mayor temperatura)
Ictiosis epidermolítica	KRT1/KRT10	AD	Se presenta al nacimiento con eritrodermia, descamación leve y grandes erosiones. Se caracteriza por presentar hiperqueratosis con patrón en empedrado, más prominente en articulaciones y zonas de fricción. Se asocia a mal olor, eritema, ampollas tras traumatismos, infecciones cutáneas recurrentes y prurito. Queratodermia palmoplantar en caso de mutación del KRT1
Ictiosis epidermolítica superficial	KRT2	AD	Al nacimiento presenta eritrodermia y ampollas. Se caracteriza por hiperqueratosis sobre articulaciones, áreas denudadas superficiales,

Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva	KRT10	AR	ampollas tras traumatismos, prurito sin eritema y sin afectación palmoplantar Ídem a la forma autosómica dominante
Ictiosis epidermolítica anular	KRT1/KRT10	AD	Se inicia dentro del primer año. Se caracteriza por descamación generalizada, ampollas y placas eritemato-descamativas, anulares o policíclicas en el tronco y las extremidades, de curso intermitente
Ictiosis de Curth-Macklin	KRT1	AD	Se inicia en la infancia. Se caracteriza por presentar queratodermia palmoplantar difusa o estriada y placas hiperqueratósicas sobre las articulaciones, el tronco y las extremidades. Puede cursar con o sin eritrodermia
Nevus epidermolítico	KRT1/KRT 10	Mosaico	Se presenta al nacimiento o en la infancia. Corresponde a una lesión hiperqueratósica, marronácea de disposición lineal que sigue las líneas de Blaschko
Queratodermia lorícina	LOR	AD	Se presenta al nacimiento como bebé colodión. Se caracteriza por presentar queratodermia palmoplantar difusa en panal de abeja, constricciones digitales y descamación fina generalizada con hiperqueratosis en articulaciones
Eritroqueratodermia variabilis	GJB3/GJB4	AD	Se presenta al nacimiento o en el primer año de vida. Se caracteriza por placas eritematosas migratorias transitorias y placas hiperqueratósicas generalizada o de límites geográficos de curso intermitente. Se asocia a queratodermia palmoplantar difusa
Síndrome de la piel exfoliada		AR	Al nacimiento o en las primeras semanas de vida. Se caracteriza por presentar descamación exfoliativa, blanquecina, generalizada asociada a eritema, prurito y afectación palmoplantar. Curso intermitente

(Tabla 2) Características de ictiosis no sindrómicas

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva, XR: recesiva ligada a X.

Tipo ictiosis	Gen afectado	Herencia	Características clínicas
Ictiosis recesiva ligada a X	STS	XR	Ídem a la forma no sindrómica, pero se asocia a criptorquidia y opacidades corneales
Síndrome IFAP	MBTPS 2	XR	Descamación blanquecina con leve eritema. Queratosis folicular generalizada

Síndrome de Conradi-Hunermann-Happle	EBP	XD	Se asocia a fotofobia, retraso psicomotor y atriquia congénita el Síndrome de Conradi-Hunermann-Happle EBP XD Eritrodermia que evoluciona a hiperqueratosis lineal, con hiper o hipo pigmentación estriada y atrofodermia folicular. Se asocia a alteraciones óseas como calcificaciones punteadas epifisiarias, talla baja, escoliosis, acortamiento de miembros y cataratas
Síndrome de Netherton	SPINK 5	AR	Ictiosis lineal circunfleja Se asocia a tricorrexia invaginada, diátesis atópica e infecciones cutáneas frecuentes
Tricotiodistrofia	ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GFT2H5/TTDA	AR	Ictiosis tipo vulgar asociada a pelo quebradizo, fotosensibilidad, retraso psicomotor, estatura corta, hipogonadismo, cataratas, infecciones recurrentes Se asocia a hipotricosis, atrofodermia folicular, fotofobia y pinguécula
Síndrome IH	ST14	AR	Descamación tipo IL con hipohidrosis. Se asocia a hipotricosis, atrofodermia folicular, fotofobia y pinguécula
Síndrome IHCE	CLDN 1	AR	Ictiosis tipo vulgar asociada a colangitis esclerosante, hipotricosis y alopecia cicatricial frontotemporal
Síndrome de Sjögren-Larsson	ALDH3A2	AR	Descamación fina generalizada, eritema e hipohidrosis asociada a paraplejía espástica, retraso mental, alteraciones oculares
Síndrome de Refsum	PHYH/PEX7	AR	Xerosis o descamación generalizada de comienzo tardío, sin eritema, asociada a retinitis pigmentosa, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, anosmia, sordera progresiva y arritmias
Síndrome de MEDNIK	AP1S1	AR	Similar a eritroqueratodermia variabilis. Se asocia a retraso mental, diarrea crónica, hipoacusia neurosensorial congénita, neuropatía periférica, retraso psicomotor y del crecimiento
Síndrome de Gaucher tipo 2	GBA	AR	RN con membrana colodión o eritrodermia, evoluciona con descamación fina generalizada que puede resolverse tras el periodo neonatal. Se asocia a hídrops fetal, deterioro neurológico, hepatoesplenomegalia, hipotonía, distrés respiratorio, artrogriposis, anomalías faciales. Generalmente mueren a los 2 años

Déficit múltiple de sulfatasas	SUMF1	AR	Similar a IRLX. Se asocia a leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis, condrodiasplasia punctata recesiva ligada a X, deterioro psicomotor. Mueren en el primer año
Síndrome CEDNIK	SNAP29	AR	Comienzo tardío, descamación tipo IL respetando pliegues, con queratodermia palmoplantar. Se asocia a disgenesia cerebral, neuropatía, microcefalia, atrofia muscular neurogénica, atrofia del nervio óptico, dismorfia facial, retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial. Mueren en la primera década
Síndrome ARC	VPS33B	AR	Descamación generalizada fina o lamelar, sin eritema, respetando pliegues, ectropión. Se asocia con artrogriposis, colestasis con hipoplasia de ductos biliares intrahepáticos, Disfunción tubular renal, diabetes insípida nefrogénica, diarrea, anomalías plaquetarias, dismorfismo facial, malformaciones cerebrales. Generalmente mueren en el primer año
Síndrome de Chanarin-dorfman	ABHD5	AR	Similar a EIC, eritroqueratodermia variabilis o bebé colodión. Se asocia a esteatosis hepática con hepatomegalia, miopatía y vacuolas lipídicas en neutrófilos. Menos frecuente retraso mental y del desarrollo, hipoacusia, cardiomiopatía, cataratas
Síndrome KID	GJB2 (GJB6)	AD	Eritroqueratodermia generalizada o localizada, hiperqueratosis puntiforme y queratodermia palmoplantar difusa. Se asocia a hipoacusia neurosensorial, queratitis, fotofobia, malformaciones cerebrales, hipotricosis, tríada de oclusión folicular, infecciones, carcinoma espinocelular
Síndrome ictiosis-prematuridad	SLC27A4	AR	Descamación gruesa de tipo caseoso, luego xerosis, hiperqueratosis folicular y descamación fina. Se asocia a prematuridad, polihidramnios, asfisia neonatal, diátesis atópica, eosinofilia e IgE elevada

(Tabla3) Características clínicas de ictiosis sindrómicas

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva; ARC: artrogriposis-disfunción renal-colestasis; IFAP: ictiosis folicular-atricuafotofobia; IH: ictiosis-hipotricosis; IHCE: ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante; RN: recién nacido; XD: dominante ligada al cromosoma X; XR: recesiva ligada al cromosoma X.



Figuras 1 y 2. Escamas poligonales finas, adherente, con leve ectropión.



Figura 3. Sin alteraciones de palmas y plantas



Figura 4. Alteraciones ungueales onicodistrofia pitting, onicorrexis, además se evidencia escamas poligonales finas, adherentes y nevo de unión de aproximadamente 0,5 cm de diámetro sin patrón a la dermatoscopia.



Figura 5. Afección extensa con escamas laminares gruesas que no respetan pliegues.

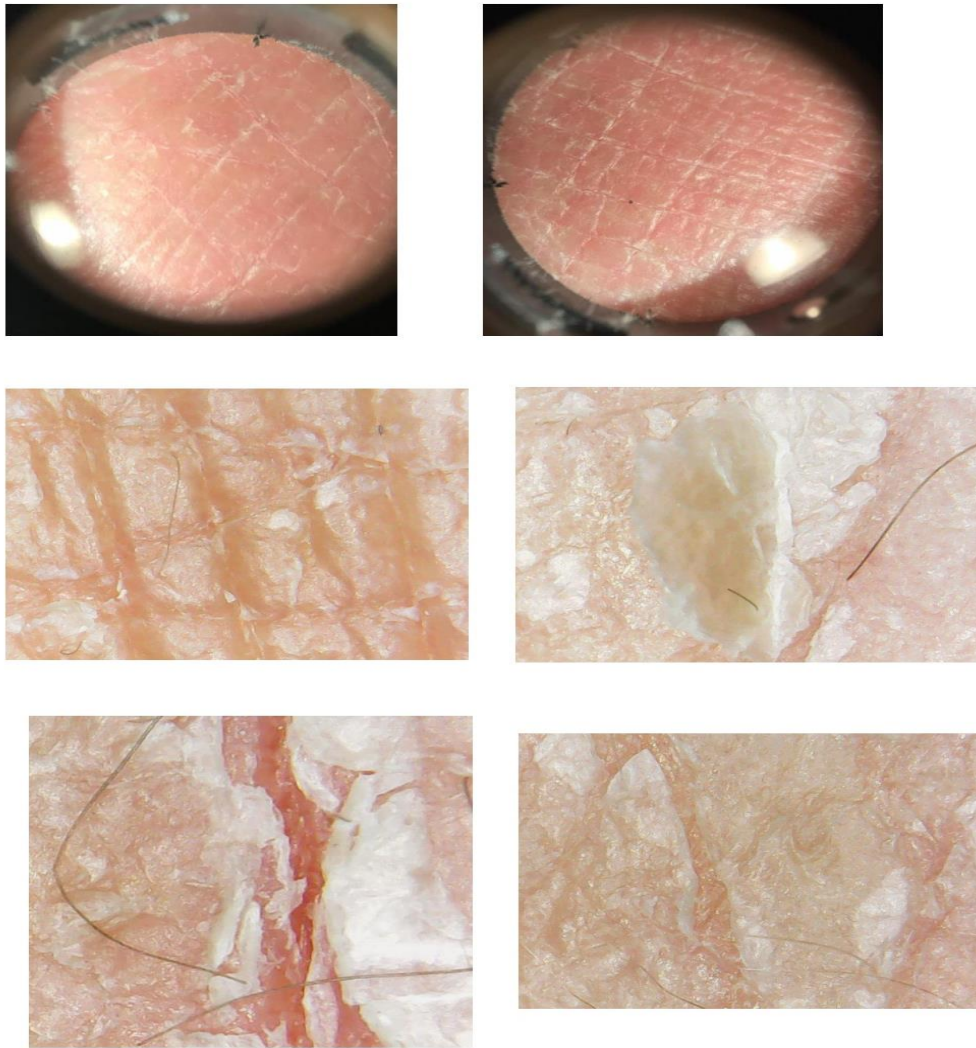


6



7

Figuras 6 y 7. Dermatitis bilateral y simétrica caracterizada por escama de tamaños variables poligonales, gruesa, adherente, hiperpigmentada, acompañada de xerosis y algunas fisuras.



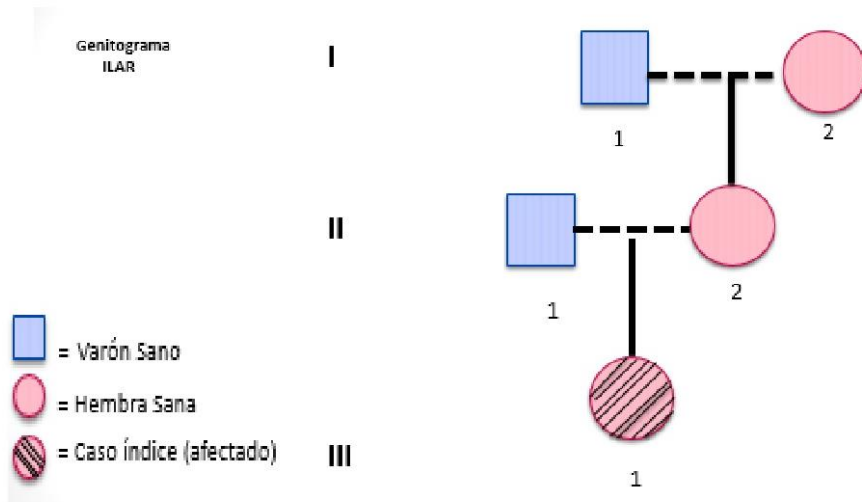
8

Figura 8. Dermatoscopia de contacto y electrónica, donde se evidencian escamas poligonales, hiperpigmentadas, gruesas adherentes con patrón en mosaico, además se observa fisuras de tamaños variables.

9



Figura 9. Corte histopatológico teñido con H-E a un aumento de 10-40x hiperqueratosis laminar compacta, acantosis y hipergranulosis.



Genealogía con 1 casos segregante de ICTIOSIS LAMELAR AUTOSOMICA RECESIVA

Unidad de Genética Medica y Citogenética Cátedra de Fisiopatología Escuela de Medicina F.C.S.
Universidad de Carabobo Valencia. Dr. J. Vargas Arenas

Figura 10. Genograma

11



12



Figuras 11 y 12. Evolución clínica con emolientes.



13





Figuras 13. Evolución con terapia combinada vitamina D, aceite de oliva ozonificado y emolientes a los 7 días de su indicación.

REFERENCIAS

1. Vega Almendra N, Aranibar Duran L. Ictiosis hereditaria: desafío diagnóstico y terapéutico Rev. Chil. Pediatr 2016; 87: (3): 213-223
2. Morales Barrera E, Martinez Zavala M. Ictiosis laminar, Rev Cent Dermatol Pascua 2011; 20, (1): 5-8.
3. Capítulo 45: Ictiosis, Dermatología Ibero-Americana Online 2010, disponible en: <https://piel-l.org/libreria/item/645/>
4. Rodríguez L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Clasificación clínica y molecular de las ictiosis. Piel (Barc). 2012; 27:314-26.
5. Rodríguez L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas Actas Dermosifiliogr. 2013; 104 (4):270-284
6. Beirana-Palencia A, Ortiz Ávalos M. Ictiosis verdaderas. Rev Cent Dermatol Pascua. 2008; 17 (2):39-49.
7. Paller A, Mancini A. Enfermedades hereditarias de la queratinización. En: Dermatología pediátrica. Edición en español de Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Tercera edición. Madrid: Marbán; 2014.169-203.
8. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/ generalized mendelian disorders of cornification. Eur J Human Genet. 2013; 21:123-133.
9. Hernández A, Torrelo A, Laguna R. First symposium of ichthyosis experts. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104: 8 77-82.
10. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N Acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. Pediatr Dermatol. 2011;28:(45) 1-5.
11. Arturo G, López E, Miranda G, Meza D. Bebé colodión, Boletín Médico del Hospital Infantil de México Medigraphic 2010; 67, 352-358.
12. Martínez G, Perez G, Horwat R. Aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, Actualización. *Revista Española de Ozonoterapia* 2012; 2 (1): 121-139
13. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. Wound Repair Regen. 2011;19 (1):107-15.