

# Displasia ectodérmica anhidrótica: informe de 3 casos familiares sugestivos de herencia ligada al cromosoma X

## Anhidrotic Ectodermal Dysplasia: Report of 3 Familial Cases Suggestive of X-Linked Inheritance

Marisol Carrillo Correa<sup>1</sup>, Pedro Aguilar Salinas<sup>2</sup>, Gazpar Antonio Rico González<sup>3</sup>, Roberto Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatóloga. Adscrita a la División de Medicina Interna. Hospital General Regional de León, Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato, México

<sup>2</sup> Médico General. Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato León, Guanajuato

<sup>3</sup> Cirujano Plástico y Reconstructivo. Adscrito a la división de Cirugía. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Secretaría de Salud

<sup>4</sup> Dermatólogo y Micólogo. Adscrito al Servicio de Dermatología y Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, D.F.

### RESUMEN

Las displasias ectodérmicas son un amplio grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por defectos en una o más estructuras que se originan en el ectodermo. Se han descrito alteraciones en los patrones de herencia tanto autosómica dominante o recesivo, como ligada al cromosoma X. De esta última, la forma más común es la displasia ectodérmica anhidrótica (DEA), que se presenta con una triada característica consistente de hipodondia, hipotricosis y anhidrosis. Se han descrito alrededor de 200 casos en la literatura mundial. Se informa de 3 casos familiares sugestivos de herencia ligada al cromosoma X.

**PALABRAS CLAVE:** Displasia ectodérmica, anhidrosis, síndrome de Christ-Siemens-Touraine.

### ABSTRACT

Ectodermal dysplasias are a large group of hereditary disorders characterized by congenital defects in one or more ectodermal structures. Dysplasias have been described in all Mendelian modes of inheritance, both autosomal (dominant or recessive) and X-linked. Of the latter, the common form is the anhidrotic ectodermal dysplasia, which presents with a clinical triad consisting of hypodontia, hypotrichosis, and anhidrosis. There are about 200 cases reported in the literature. This paper documents 3 familial cases suggestive of X-linked inheritance.

**KEYWORDS:** Ectodermal dysplasia, anhidrosis, Christ-Siemens-Touraine syndrome.

### Introducción

Las displasias ectodérmicas son un grupo de enfermedades hereditarias que comparten anomalías en las estructuras que provienen de la capa germinativa, el ectodermo. Se han descrito más de 192 tipos de displasias ectodérmicas, todas ellas hereditarias bien de manera autosómica (dominante o recesiva) o ligada al cromosoma X.<sup>1,2</sup> Se estima que 7 de cada 10,000 recién nacidos, sin predominio de raza, presentan alguna forma de displasia ectodérmica.<sup>3</sup> La alteración más común es la displasia ectodérmica anhidrótica o síndrome de Christ-Siemens-Touraine, trastorno recesivo ligado al cromosoma X que, no obstante, afecta sólo a 1 en 100,000 varones.<sup>4,5</sup>

La afección genética causante de la displasia ectodérmica ligada al cromosoma X es un trastorno en el gen EDAR (localizado en la región Xq12-13.1), el cual sintetiza un proteína transmembrana llamada Ectodisplasina (EDA),

en tanto que los genes afectados en las formas autosómica dominante y recesiva son el Receptor de Ectodisplasina (EDAR) y el dominio de muerte asociado a EDAR (EDAR-DM). En conjunto, esos genes forman la cascada de señalización de Ectodisplasina, proteína que activa el Factor Nuclear Kappa-Beta (NF- $\kappa$ B), el cual regula la activación de múltiples transcripciones genéticas que promueven el desarrollo de estructuras ectodérmicas como piel, folículos pilosos y dientes.<sup>2,6,7</sup>

En 2011, por Salas Alanís y cols.<sup>8</sup> diagnosticaron, en Nuevo León, el primer caso de mutación EDAR en nuestro país, para lo cual utilizaron una técnica de PCR y secuenciación automática.

Dado que abarcan una gran cantidad de síndromes, las manifestaciones clínicas de las displasias ectodérmicas son muchas y muy diversas, y están determinadas por el trastorno genético, de allí que encontremos afectaciones

### CORRESPONDENCIA

Dra. Marisol Carrillo Correa ■ marisolcarrillo00@hotmail.com  
Av. Cerro Gordo 311, C.P. 37150, León, Guanajuato.

de piel, cabello, piezas dentales glándulas sudoríparas y sebáceas, conjuntivas e incluso, sistema nervioso.

La displasia ectodérmica anhidrótica se caracteriza por un fenotipo con ausencia parcial o completa de glándulas sudoríparas, frente olímpica, pirámide nasal hundida y tres alteraciones principales: hipotricosis, hipohidrosis e hipodoncia. La hipotricosis se advierte en la afectación de piel cabelluda y vello corporal: el cabello es delgado, levemente pigmentado y de lento crecimiento. En cuanto a hipohidrosis, el paciente tiene historia de sudoración muy deficiente o nula, así como periodos de hipertermia (muchos individuos desarrollan la habilidad para controlar esos episodios con medidas externas). La hipodoncia se caracteriza por la erupción de algunos dientes malformados que suelen aparecer a edad tardía o incluso, están ausentes de la dentición permanente. Otros signos y síntomas acompañantes incluyen uñas anormales, ausencia o disminución de las lágrimas, palidez, disminución de agudeza visual, y antecedentes de cuadros de faringitis, conjuntivitis, laringitis y crisis convulsivas.<sup>9-11</sup>

A continuación se presentan 3 casos familiares.

### Casos clínicos

En marzo 2010, una madre y sus cuatro hijos varones, todos originarios de Guanajuato, México, acuden al servicio de Dermatología debido a la sospecha de que tres de los menores presentan displasia ectodérmica anhidrótica. En

todos los casos se refiere antecedentes de incapacidad para sudar y múltiples episodios de hipertermia (Cuadro 1).

- *Caso 1.* Paciente masculino de 11 años de edad, presentaba dermatosis diseminada a las cuatro extremidades, bilateral, simétrica y constituida por placas de eccema, liquenificación y prurito. Se observaron anhidrosis generalizada e hipotricosis, con las manifestaciones concomitantes de odontodisplasia, hipodoncia y diastema (Figuras 1 y 2). Tenía el antecedente de que, en su primer año de vida, fue hospitalizado en múltiples ocasiones por fiebre de origen desconocido. Entre los 2 y 5 años de edad sufrió de convulsiones tónico-clónicas febriles; así mismo, había padecido de múltiples infecciones de vías respiratorias superiores y pérdidas dentales. La biopsia de piel reveló ausencia de glándulas sudoríparas, sebáceas y de folículos pilosos, confirmando el diagnóstico de displasia ectodérmica anhidrótica.
- *Caso 2.* Paciente masculino de 4 años de edad con dermatosis diseminada a todos los segmentos y constituida por hipotricosis, anhidrosis y xerosis, con eccema y liquenificación en las extremidades. Tenía el antecedente de episodios de hipertermia, ninguno asociado con crisis convulsivas (Figuras 3 y 4).
- *Caso 3.* Paciente masculino de 3 meses de edad, sin otros antecedentes. A la exploración se detectan piel anhidrótica, y cabello delgado y escaso. La madre

**Cuadro 1.** Características de los casos descritos.

CASO	SEXO	EDAD	SIGNOS/SÍNTOMAS	BIOPSIA
1	Masculino	11 años	Hipertermia, eccema, liquenificación, anhidrosis generalizada e hipotricosis, odontodisplasia, hipodoncia y diastema	Sí
2	Masculino	4 años	Hipertermia, hipotricosis, anhidrosis y xerosis	No
3	Masculino	3 meses	Hipertermia, anhidrosis, cabello delgado y escaso	No



**Figura 1.** Odontodisplasia, hipodoncia y diastema (pueden apreciarse los dientes cónicos).



**Figura 2.** Ortopantograma: Evidencia de ausencia dental permanente.



Figura 3. Placa de eccema y liquenificación (antebrazo).



Figura 4. Placa de eccema y liquenificación (dorso de la mano).

informa de breves episodios de hipertermia, sin convulsiones.

Se instituyó un manejo multidisciplinario para los tres pacientes pues, al no existir un tratamiento específico para la enfermedad, requerirán de apoyo pediátrico, psicológico, neurológico, odontológico y asesoramiento genético. Por parte del departamento de dermatología, se sugirió el uso emolientes y medidas generales para controlar la temperatura corporal.

### Discusión

Identificado inicialmente por Thurman, en 1848, Christ, Siemens y Touraine describieron después los patrones de herencia, así como las características genéticas y clínica, de allí que el síndrome lleve su nombre.<sup>12,13</sup>

Los pacientes con Displasia Ectodérmica, tienen alteración en la función de barrera, la cual consiste en controlar la pérdida transepidérmica de agua y electrolitos, este proceso reside en el estrato córneo (EC), que es la interfase con el ambiente. La integridad de EC está determinada por los desmosomas, compuestos por desmocolina-1 y desmogleina.1, proteínas que se modifican cuando ocurren mutaciones en el gen EDAl, que sintetiza a la proteína transmembrana Ectodisplasia (EDA).<sup>3,6,9,14</sup>

Los episodios de hipertermia recurrente e intolerancia al calor son la causa principal de la consulta médica, sobre todo en pacientes jóvenes; aunque también puede estar motivada por el antecedente de infecciones recurrentes

de las vías aéreas superiores, ya que existen trastornos ligados al cromosoma X que ocasionan inmunodeficiencia, como el déficit de lectina de unión a manosa, una proteína del sistema inmunitario innato.<sup>14,15</sup>

Los pacientes descritos en el presente artículo manifestaban la forma clínica de displasia ectodérmica ligada al cromosoma X, impresión diagnóstica sustentada en la expresión del trastorno en pacientes masculinos; presencia de la triada clínica; y una biopsia confirmando la ausencia de glándulas ecrinas, así como la disminución de glándulas sebáceas y folículos pilosos, hallazgos compatibles con displasia ectodérmica anhidrótica.

Si bien la literatura mundial no sugiere la biopsia como instrumento diagnóstico para este tipo de displasia, la madre no presentaba signos ni síntomas del trastorno, desconocía si algún miembro de su línea familiar presenta la enfermedad y no se había realizado una prueba genética para comprobar la mutación en el gen EDAl que, si bien no era determinante para el diagnóstico o tratamiento, habría sido la forma de asegurar que la displasia ectodérmica estaba ligada al cromosoma X.

El manejo de estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario, debido a que no hay cura para el trastorno. Algunas medidas para aminorar los síntomas incluyen uso de pelucas y dentaduras postizas para mejorar la apariencia; empleo de lágrimas artificiales para sustituir el lagrimeo natural y evitar la xeroftalmia; humectar fosas nasales con un aerosol nasal salino para eliminar los desechos y prevenir infecciones; y utilizar lubricantes y

emolientes. Se recomienda, además, establecer la residencia en un clima fresco; tomar baños frecuentes; vestir ropa ligera; utilizar aspersores de agua para mantener la temperatura corporal estable (el agua hace las veces del sudor y al evaporarse, refresca la piel); evitar la actividad física vigorosa; y lo más importante, educar al paciente sobre su enfermedad.<sup>15-16</sup>

Aunque la displasia ectodérmica anhidrótica es una enfermedad poco común, debe tenerse presente como diagnóstico diferencial y sobre todo, detectarla a temprana edad, ya que su control requiere de un manejo multidisciplinario que mejore la atención y la calidad de vida del paciente.

## REFERENCIAS

- Priolo M. "Ectodermal dysplasias: An overview and update of clinical and molecular-functional mechanisms". *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(9): 2003-2013.
- Mikkola ML. "Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia". *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(9): 2031-2036.
- Itin PH, Fistarol SK. "Ectodermal Dysplasias". *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 131C(1): 45-51.
- Coelho LG Junior, Caldas AF Jr, Soriano EP, Rodrigues VM, Costa RS. "Christ Siemens Touraine Syndrome: A case report". *Cases Journal* 2009, 2: 38-41.
- Sybert VP. "Ectodermal dysplasias". En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SJ, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7ª ed., vol. 2, McGraw-Hill, 2008; p. 1339-1348.
- Kere J, Srivastava AK, Montonen A, Zonana J, Thomas N, Ferguson B et al. "X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein". *Nat Genet* 1996; 13(4): 409-416.
- García-Martín P, Hernández-Martín A, Torrelo A. "Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Molecular Review". *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(6): 451-470.
- Salas-Alanís JC, Cepeda-Valdés R, González-Santos A, Amaya-Guerra M, Kurban M, Christiano AM. "Mutation in the ED1, Ala349Thr in a patient with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia". *Rev Med Chil* 2011; 139(12):1601-1604.
- Verbov J. "Hypohidrotic (or anhidrotic) ectodermal dysplasia—an appraisal of diagnostic methods". *Br J Dermatol* 1970; 83(3): 341-348.
- Döffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C et al. "X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- $\kappa$ B signaling". *Nat Genet* 2001; 27(3): 277-285.
- Arenas R. *Atlas dermatología diagnóstico y tratamiento*, 3ª ed, México, McGraw-Hill 2005; pp. 258-259.
- Clark A. "Hypohidrotic ectodermal dysplasia". *J Med Genet* 1987; 24: 659-663.
- Palit A, Inamadar AC. "What syndrome is this? Christ-Siemens-Touraine syndrome (anhidrotic/hypodrotic ectodermal dysplasia)". *Pediatr Dermatol* 2006; 23(4): 396-398.
- Callea M, Teggi R, Yavuz I, Tadini G, Priolo M, Crovella S, et al. "Ear nose throat manifestations in hypohidrotic ectodermal dysplasia". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(11): 1801-1804.
- Baskan Z, Yavuz I, Ulku R, Kaya S, Yavuz Y, Basaran G, et al. "Evaluation of Ectodermal Dysplasia". *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22(4): 171-176.
- Liu KC, Huang CY, Chao SC. "Anhidrotic ectodermal dysplasia—A case series in a medical center in southern Taiwan". *Dermatologica Sinica* 2012; 30: 39-42.
- Marcano ME, González F, "Barrera Cutánea". *Dermatol Venezol* 2006; 44(2): 5-12.
- Pecellin ID, Reguera YC, "Displasia ectodérmica anhidrótica asociada a déficit de lectina de unión a manosa". *An Pediatr Barc* 2012; 77(1): 43-46.
- Hobkirk JA, Nohl F, Bergendal B, Storhaug K, Richter MK. "The management of ectodermal dysplasia and severe hypodontia. International conference statements". *J Oral Rehabil*. 2006; 33(9): 634-637.