

Displasia Ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura

Ligia Araníbar D.¹, Guillermo Lay-Son R.²,
Patricia Sanz C.³, Silvia Castillo T.⁴

Resumen

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es un trastorno genético que se caracteriza por hipohidrosis, hipotrichosis e hipodoncia. Comúnmente afecta a varones con una herencia recesiva ligada al X, aunque existen otras formas con herencia autosómica dominante y recesiva. Los pacientes afectados pueden presentar intolerancia al calor, fiebre, hipertermia grave e incluso muerte súbita. *Objetivo:* Presentan el caso clínico de un paciente portador de DEH, y actualizar el conocimiento de la etiología y medidas terapéuticas de esta patología. *Caso clínico:* Se reporta el caso de una niña de 7 años de edad, que presenta escaso vello, alteraciones dentarias, amastia y escasa sudoración, compatible con una DEH y una probable herencia autosómica recesiva. Se comenta su evolución y manejo clínico, junto a aspectos embriológicos, genéticos, diagnósticos y el consejo genético de esta enfermedad.

(Palabras clave: displasia ectodérmica hipohidrótica, piel, genética, hipohidrosis, hipertermia).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 166-172, 2005

Hypohidrotic ectodermal dysplasia, a clinical case and review of the literature

Hypohidrotic ectodermal dysplasia (DEH) is a genetic disease characterized by hypohydrosis, hypotrichosis and hypodontia. It commonly affects males with an X-linked recessive inheritance, although variants exist with mendelian autosomal dominant and recessive patterns. The early recognition of the disorder is important, since the children can present with heat intolerance, fever, severe hyperthermia and even sudden death. We present the case of a 7 year old girl, who presented with scanty hair, dental anomalies, amastia and diminished perspiration, consistent with DEH and with a probable autosomal recessive inheritance. The evolution and clinical management is discussed as well as the embryological, genetic and clinical aspects of this disease.

(Key words: Hypohidrotic ectodermal dysplasia, skin, genetics, hypohydrosis, hyperthermia).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 166-172, 2005

1. Médico Dermatólogo. Unidad de Dermatología Campus Occidente, Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios.
2. Médico Becario Genética Clínica. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Sección de Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile.
3. Médico Genetista, Jefe Laboratorio. Sección de Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile.
4. Médico Genetista, Jefe Sección. Sección de Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 14 de septiembre de 2004, devuelto para corregir el 9 de diciembre de 2004, segunda versión el 28 de marzo de 2005, aceptado para publicación el 3 de abril de 2005.

INTRODUCCIÓN

El término displasia ectodérmica engloba a un grupo heterogéneo de trastornos congénitos, los cuales comparten una alteración de la organización celular en al menos dos tejidos derivados de la capa embrionaria ectodérmica¹⁻⁸.

El ectodermo es uno de los tres componentes embrionarios primordiales, que alrededor de la tercera semana de desarrollo, experimenta una subdivisión en neuroectodermo, que dará origen al sistema nervioso, mientras que el ectodermo restante recubrirá toda la superficie embrionaria, y formará la epidermis, sus anexos y el esmalte dental^{9,10}.

Se estima una frecuencia de displasia ectodérmica de 1 por 10 000 a 1 por 100 000 nacidos vivos^{1,3,7}, además se han descrito más de 170 subtipos clínicos diferentes⁸. Las estructuras más comprometidas en la displasia ectodérmica son las uñas, los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas ecrinas y los dientes, aunque pueden existir manifestaciones como retardo mental, inmunodeficiencia y fisuras orolabiales. Tal variabilidad clínica ha llevado a proponer una nueva clasificación incorporando los conocimientos aportados por la genética molecular^{8,11}.

En términos generales, hay dos formas principales, clínica e histológicamente diferentes, la forma hidrótica o síndrome de Clouston y la hipo o anhidrótica o síndrome de Christ Siemens Touraine, según el grado de sudoración que presenta el paciente. Felsher sugirió el término de hipohidrótica ya que la piel raras veces es completamente anhidrótica¹².

Las formas hipohidróticas son reconocidas desde hace bastante tiempo. Una fue descrita por primera vez por Thurman en 1848, luego en 1875 el naturalista inglés Charles Darwin, durante un viaje a la India, reseñó una familia en que sólo varones estaban afectados, donde las mujeres eran sanas y transmitían la enfermedad a sus hijos, concordante con una herencia recesiva ligada al cromosoma X¹³. Posteriormente, se han reconocido casos familiares con herencia autosómica dominante o recesiva. Clínicamente, sin embargo, estas formas son indistinguibles¹⁴.

El objetivo de este trabajo es la actualización de los conocimientos en la etiología

y tratamiento de una enfermedad dermatológica infrecuente, la displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH), a través de la presentación de una paciente que ha recibido cuidados considerables de su familia, especialmente de su madre, y ha tenido un manejo profesional multidisciplinario.

CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años de edad, sexo femenino, hija única de una pareja de padres jóvenes y sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares relacionados a esta enfermedad.

El embarazo fue planificado y evolucionó sin complicaciones maternas ni fetoplaacentarias, ni exposición conocida a teratógenos. El parto fue vaginal de término, peso de nacimiento, 3 360 g; talla 50 cm, perímetro craneano 35,5 cm, y el APGAR que de 8 y 9, al minuto 1 y 5 respectivamente.

El recién nacido presentó muy escaso cabello, de color claro y pajizo, ubicado únicamente en la región media posterior de la cabeza, con cejas y pestañas escasas, labios finos, uñas hipoplásicas y convexas, piel húmeda sólo en el cuello, y el resto de la piel muy seca; puente nasal alto, hipertelorismo ocular, frenillo lingual corto (que luego fue operado), mucocele en el reborde alveolar inferior, ausencia de pezones y tejido mamario con pectorales normales, quiste cervical derecho (que regresó espontáneamente durante su evolución clínica), y reflujo gastroesofágico aún en tratamiento. Ha presentado infecciones respiratorias a repetición, junto a blefaritis, conjuntivitis y obstrucciones del conducto lacrimal izquierdo, el cual fue operado.

Es habitual que presente fotosensibilidad, eccema facial e intolerancia al calor, con varias crisis de hipertermia que la han llevado a consultar repetidamente a servicios de urgencia.

Se detectó recientemente una hipoacusia moderada, secundaria a otitis media secretora, colocándose collares de ventilación. Además se diagnosticó hipodoncia, con agenesia de 6 dientes permanentes en el estudio radiológico.

Durante su evolución clínica se ha mantenido en una curva de crecimiento en torno al percentil 10. Actualmente presenta un buen

desarrollo psicomotor y excelente rendimiento escolar, con un peso de 21 kg y talla de 119 cm. Tiene cabello claro y escaso, que cubre todo el cuero cabelludo (figura 1), cejas y pestañas delgadas, dientes pequeños, algunos algo cónicos con diastemas entre sí, paladar y úvula normales, frente amplia, puente nasal alto, filtrum largo (figura 2), atelia y amastia bilateral (no está documentada con mamografía) (figura 3), brazos con cierta limitación en la flexión máxima, dedos fusiformes con descamación y eritema del tercio distal de los mismos, uñas frágiles hipoplásicas y con estrías (figura 4), hipohidrosis generalizada, escaso vello corporal y discreta rinolalia. Se realizó cariograma con técnica convencional cuyo resultado es normal: 46,XX.



Figura 1. Escaso pelo que cubre todo el cuero cabelludo, mandíbula triangular y piel translúcida.

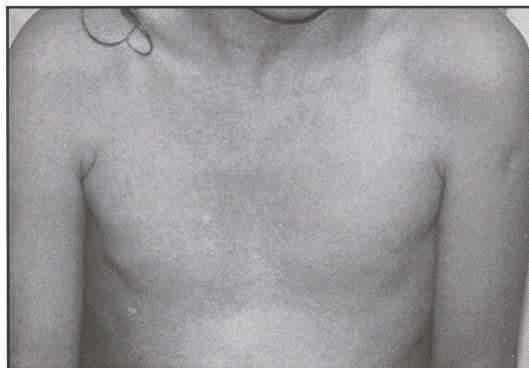


Figura 3. Atelia y amastia bilateral.

El examen físico de piel y fanéreos de los padres de la paciente no mostró ninguna evidencia clínica que pudiera sugerir la sospecha de manifestaciones menores de la patología en cuestión, por lo que no se consideró necesario realizar el test de sudor de Minor (yodo-almidón).



Figura 2. Cejas y pestañas delgadas, finas arrugas lineales alrededor de los ojos y la boca, dientes pequeños, algunos algo cónicos con diastemas entre sí, frente amplia, puente nasal alto, filtrum largo.



Figura 4. Dedos fusiformes con descamación y eritema del tercio distal de los mismos; uñas frágiles hipoplásicas y sindactilia.

DISCUSIÓN

Displasia ectodérmica hipohidrótica: manifestaciones clínicas

En la displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) la facies es típica desde los primeros meses de vida y se caracteriza por presentar: cejas, pestañas y cabellos escasos, gruesos y de color claro. Se puede apreciar al nacer un patrón anormal de la implantación del cabello, con implante frontal alto (frente olímpica). Posteriormente, se describe calvicie prematura¹⁻⁵.

La piel es delicada, translúcida y lisa. Habitualmente hay áreas de hiperpigmentación y finas arrugas lineales alrededor de los ojos y la boca. Hay sequedad de piel y mucosas debido a una disminución del número y de la actividad de glándulas lacrimales, nasales, salivales y sudoríparas, siendo estas últimas las de mayor riesgo y relevancia. La falta de sudoración tiende a originar pirexia, en especial en climas cálidos o cuando los niños usan demasiada ropa¹⁵. El ejercicio origina rubicundez o fatiga fácil. Desde lactantes puede observarse la falta de sudoración, pero no es raro que pase desapercibida durante años.

Estos pacientes suelen presentar un grado variable de hipoplasia medio facial, depresión del puente nasal, pómulos anchos, mandíbula triangular, labio superior corto y fino, labio inferior grueso y evertido, y orejas puntiagudas, pequeñas, de implantación baja y desplazadas hacia adelante. En la boca, disminuyen los rebordes alveolares, los dientes pueden ser cónicos puntiagudos, descoloridos y curvos, existiendo grados variables de hipodoncia e incluso anodoncia. La oclusión dentaria es pobre y las caries son comunes^{1-4,12,16-18}. La mucosa oral es seca, pudiéndose observar rinitis atrófica, disfagia, laringitis crónica y ronquera¹⁹.

Las plantas y palmas son normales o rara vez hiperqueratósicas, las uñas de las manos se afectan en un 50%, siendo distróficas, estriadas, quebradizas y/o con convexidad acentuada¹⁻⁵.

Se puede acompañar con alteraciones inmunológicas como una susceptibilidad a infecciones, además de una dermatitis tipo atópica, rinitis alérgica y asma^{1-3,20,21}, con elevación de IgE sérica y alteración de la respuesta a pruebas de hipersensibilidad tardía². Las glándulas mamarias pueden ser

hipoplásicas o puede haber agenesia mamaria^{17,21}. El desarrollo mental de la mayoría de los pacientes es normal.

En la forma recesiva ligada al X, las portadoras suelen tener algunas manifestaciones que ayudan al diagnóstico de la forma de herencia, tales como: cabello frágil, ausencia de algunas piezas dentales o dientes cónicos, las glándulas sudoríparas pueden estar disminuidas y con una distribución anormal que sigue las líneas de Blaschko¹⁹.

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, con la triada de hipohidrosis, hipotrichosis e hipodoncia, se puede complementar el estudio realizando una biopsia cutánea de la frente o de las palmas y plantas, la cual muestra disminución o ausencia de glándulas sudoríparas.

En la forma recesiva ligada al X, se puede realizar el test de sudor de Minor para identificar las portadoras que suelen tener algunas manifestaciones (cabello frágil, ausencia de algunas piezas dentales o dientes cónicos, glándulas sudoríparas disminuidas y con una distribución anormal que sigue las líneas de Blaschko¹⁹). Consiste en impregnar la piel con yodo, agregando talco de almidón y luego generar calor (ejercicios o exponer a lámpara de calor) se evidenciarán puntos oscuros coloreados con yodo alrededor de la glándula sudorípara, siguiendo un perfil de distribución de las líneas de Blaschko.

Estos exámenes permiten detectar padres afectados con manifestaciones mínimas en las formas de herencia autosómica dominante, a excepción de los casos de mutación de novo o mutación germinal en cuyo caso los padres no estarán afectados. Nosotros no consideramos necesario realizar dichos estudios complementarios ya que los padres no presentan manifestaciones.

Displasia ectodérmica hipohidrótica: genética molecular

Desde 1996 se han identificado las primeras mutaciones en pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica y se ha avanzado también en el conocimiento de las señales y procesos que llevan a la formación de las estructuras ectodérmicas (figura 5). Primero, estudiando pacientes con la forma clásica recesiva ligada al X se identificaron mutaciones en el gen EDA-A1 (Xq12.2) que codifica la isoforma A1 de una proteína llamada ectodisplasina²². Posteriormente, se

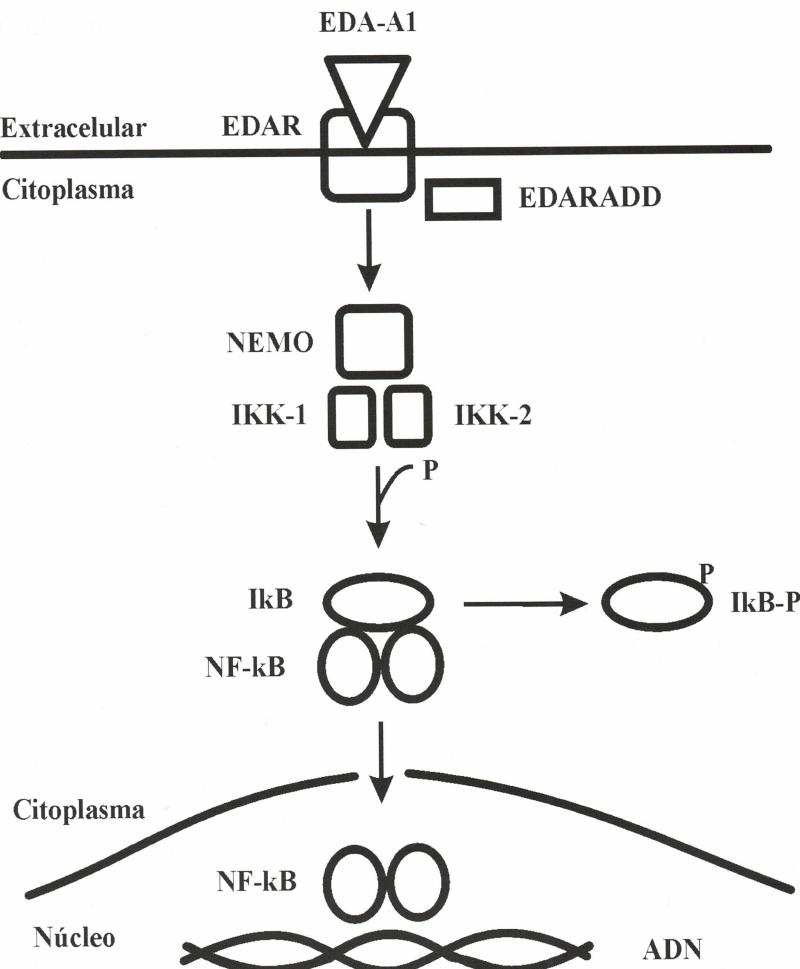


Figura 5. Vía molecular del factor transcripcional NF-κB. La proteína EDAR es un receptor de transmembrana que se activa mediante la unión de su ligando (EDA-A1). La señal desencadenada es mediada por proteínas citoplasmáticas como EDARADD; y consiste en activar el complejo proteico IKK (compuesto por NEMO, IKK-1 e IKK-2) que a su vez fosforila a la proteína IκB. IκB normalmente está unido a NF-κB, reprimiendo su acción. Esta fosforilación provoca la liberación de NF-κB, que se traslada al núcleo para dirigir la transcripción de varios genes implicados en el desarrollo de estructuras ectodérmicas y otros tejidos.

detectaron mutaciones en el gen EDAR (2q12.3), que codifica para el receptor de la ectodisplasina-A1, éstas se han reportado en pacientes con la forma autosómica dominante y en algunos casos con herencia autosómica recesiva²³. Finalmente, se ha encontrado en pacientes con herencia autosómica recesiva, mutaciones en el gen de la proteína EDARADD (1q42), que actúa como moduladora intracitoplasmática del receptor EDAR²⁴. Estas proteínas son estructuralmente similares a otros componentes de la vía del factor de necrosis tumoral

(TNF)^{25,26}, y se expresan principalmente en la piel fetal, así como en el mesénquima subyacente^{25,26}. Se ha establecido que participan en la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) como eje central (figura 5), que dirige la transcripción de genes necesarios para la formación de las estructuras epidérmicas^{8,27,28}.

Estas mutaciones alteran la activación de NF-κB gatillada por EDAR, durante un período crítico en el desarrollo del ectodermo y sus apéndices, desencadenando la displasia. Esto ha sido corroborado en modelos

animales^{27,28}. Se han encontrado mutaciones en otros componentes de esta vía, como el gen NEMO, que también es responsable de la Incontinencia Pigmenti^{8,27,28}.

CONCLUSIONES

A pesar de la baja incidencia de DEH, consideramos necesario que esta enfermedad pueda ser reconocida y sospechada por pediatras y neonatólogos, ya que su manejo debe ser multidisciplinario involucrando profesionales como pediatras, dermatólogos, genetistas, otorrinolaringólogos, dentistas, ortodoncistas, fonoaudiólogos, oftalmólogos y cirujanos plásticos. El diagnóstico precoz permite evitar el efecto deletéreo que puede acarrear la hipertermia y la susceptibilidad a infecciones respiratorias. Es necesario evitar y tratar la hipertermia aguda con control ambiental y baños o pulverizaciones de agua fría, que contribuirán a evaporar el calor corporal. Se debe informar al paciente y a la familia medidas para evitar el calor, ejercicio físico intenso, climas cálidos, se aconseja deportes acuáticos, deben evitarse medicamentos como Clorpromazina, anticolinérgicos y Diazepam.

La interacción de distintos genes y proteínas determina la heterogeneidad clínica en las distintas formas de herencia. Esto dificulta el diagnóstico de la enfermedad y del tipo de herencia, lo que puede llevar al clínico a dar información inexacta respecto al riesgo de recurrencia al paciente y sus familiares, interfiriendo con un consejo genético claro y preciso.

La paciente reportada es un caso índice dentro de su grupo familiar. La forma recesiva ligada al X es poco probable, debido a que las mujeres sólo son portadoras, con manifestaciones mínimas de la enfermedad. Sin embargo, no puede descartarse categóricamente esta herencia por el sólo hecho de ser mujer, ya que existen casos descritos de mujeres sintomáticas con Displasia ectodérmica ligada al X²⁹. Algunas de estas razones incluyen un sesgo en la inactivación del cromosoma X (por ejemplo, una alteración estructural que involucra al X) y la monosomía X, que pueden descartarse con el estudio cromosómico en sangre periférica.

Lo más factible es que corresponda a una forma autosómica recesiva donde ambos padres serían portadores sanos, y el

riesgo de recurrencia en otro hijo sería de 25%, mientras que para la descendencia de la paciente, aún cuando todos sus hijos serían portadores obligados y clínicamente sanos, el riesgo de un hijo afectado sería prácticamente inexistente, ya que la frecuencia de portadores en la población general es muy reducida. Sin embargo, no es posible descartar que haya ocurrido una mutación de novo de una forma autosómica dominante, con lo que la probabilidad de recurrencia para los padres se haría muy remota, sin embargo, para los hijos de la paciente aumentaría a 50%. La precisión del patrón de herencia no es menor, no sólo por las probabilidades de recurrencia para hermanos de esta paciente, sino también para sus futuros hijos. El estudio molecular, que no está disponible en Chile, contribuiría a aclarar estas disyuntivas.

REFERENCIAS

- 1.- Sarvan I, Naidoo S, Norval EJ: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. SADJ 2000; 55: 34-7.
- 2.- Gorlin RJ: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. En: Syndromes of the Head and Neck. 3º Ed. Oxford Monographs on Medical Genetics N°19, 1998; 451-5.
- 3.- Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM, Paller AS: Displasia ectodérmica hipohidrótica En: Tratado de Dermatología Pediátrica 1º Ed. en español. México. Ed. Interamericana, S.A. 1992; 89-91.
- 4.- Kargul B, Alcan T, Kabalay U, Atasu M: Hypohidrotic ectodermal dysplasia: Dental, clinical, genetic and dermatoglyphic findings of three cases. J Clin Pediatr Dent; 26: 5-12.
- 5.- Zankl A, Addor MC, Cousin P, Gaide AC, Gudinchet F, Schorderet DF: Fatal outcome in a female monozygotic twin with X- linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) due to a de novo t (X;9) translocation with probable disruption of the EDA gene. Eur J Pediatr 2001; 160: 296-9.
- 6.- Ellis SG, Almed H: Hypohidrotic ectodermal dysplasia affecting a female patient. Dent Update 1993; 20: 447-50.
- 7.- Plottova-Puech I, Cambazard F: Dysplasies ectodermiques hypohidrotiques. Ann Dermatol Venereol 2002; 129: 1276-85.
- 8.- Priolo M, Lagana C: Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. J Med Genet 2001; 38: 579-85.
- 9.- Sadler TW: Período Embrionario. En: Sadler TW.

- Langman de Embriología médica. 7° Ed. en español. Buenos Aires. Ed Médica Panamericana S.A. 1996; 62-83.
- 10.- O'Rahilly R, Müller F: Sistema Integumentario. En: O'Rahilly R, Müller F. Embriología y Teratología Humanas. 1° Ed. en español. Masson S.A. 1998; 157-66.
- 11.- Lamartine J: Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 351-355.
- 12.- Goodman RM, Gorlin RJ: Displasia ectodérmica hipohidrótica. En: Trastornos genéticos. Barcelona. Ed. JIMS. 1973; 94-5.
- 13.- Solomon LM, Keuer EJ: The ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1295-9.
- 14.- Muñoz F, Lestringant G, Sybert V, et al: Definitive evidence for an autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia clinically indistinguishable from the more common X-linked disorder. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 94-100.
- 15.- Dittmer A, Erler T, Gurski A, Müller P: Hypohidrotic ectodermal dysplasia as the cause of recurrent hyperthermia in a young infant. *Kinderarztl Prax* 1992; 60: 239-42.
- 16.- Shaw RM: Prosthetic management of hypohidrotic ectodermal dysplasia with anodontia. *Aust Dent J* 1990; 35: 113-6.
- 17.- Fuenmayor HM, Roldan-Paris L, Bermudez H: Ectodermal dysplasia in females and inversion of chromosome 9. *J Med Genet* 1981; 18: 214-7.
- 18.- Ishikawa M, Kawasumi M, Norma T: Anodontia 4: Crown shape of teeth of the anodontia with anhydrotic and hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Shoni Shikagaku Zasshi*. 1989; 27: 876-83.
- 19.- Gilgenkrantz S, Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Formiga L, Mujica P, Alembik Y: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. Clinical study of a family of 30 over three generations. *Human Genet* 1989; 81: 120-2.
- 20.- Dunn WJ: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Gen Dent* 2003; 51: 346-8.
- 21.- Fitzpatrick TB, Sato K: Dermatología en medicina general. 4° Ed. en español, Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana S.A. 1993; 7: 84-785.
- 22.- Kere J, Srivastava AK, Montonen O, et al: X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13: 409-16.
- 23.- Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J: Mutations in the human homologue of mouse *dl* cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 1999; 22: 366-9.
- 24.- Headon DJ, Emma SA, Ferguson BM, et al: Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001; 414: 913-6.
- 25.- Headon DJ, Overbeek PA: Involvement of a novel Tnf receptor homologue in hair follicle induction. *Nat Genet* 1999; 22: 370-4.
- 26.- Laurikkala J, Pispa J, Jung HS, et al: Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar. *Development* 2002; 129: 2541-53.
- 27.- Orange JS, Geha RS: Finding NEMO: genetic disorders of NF-κB activation. *J Clin Invest* 2003; 112: 983-5.
- 28.- Smahi A, Courtois G, Rabia SH, et al: The NF-κB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2371-5.
- 29.- Cambiaghi S, Restano L, Paakkonen K, Caputo R, Kere J: Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol* 2000; 136: 217-24.