

DISPLASIAS ECTODÉRMICAS HEREDITARIAS

M^a Ángeles Baños Baños

Médico de Familia del Centro de Referencia Estatal de Atención a Persona con Enfermedades Raras y sus Familias (IMSERSO). Burgos

Encarna Guillén-Navarro, MD, PhD

Unidad de Genética Médica. Servicio Pediatría. Hospital Universitario V. Arrixaca
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.
Murcia, España

El término **displasia ectodérmica (DE)** engloba más de 200 enfermedades genéticas diferentes que tienen en común la afectación de al menos dos derivados ectodérmicos tales como el cabello, las uñas, los dientes o las glándulas sudoríparas. En ocasiones, pueden asociar otras anomalías en distintos órganos y tejidos.

La DE afecta y se distribuye de forma uniforme en los diferentes grupos étnicos. La más frecuente es la *displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH)*, cuya prevalencia se estima en 1/5.000-10.000 recién nacidos vivos, y se caracteriza por hipotricosis (escasez de vello corporal y de pelo en cuero cabelludo), hipohidrosis (capacidad de sudoración disminuida), e hipodoncia (ausencia congénita total o parcial de dientes). Esta cifra puede estar subestimada por la dificultad de su diagnóstico en la etapa más precoz de la vida.

Las DE son hereditarias, por tanto, causadas por mutaciones genéticas, que pueden ser heredadas o menos frecuentemente “de novo”, originadas en el momento de la concepción. La probabilidad de tener un hijo con displasia ectodérmica va a depender del tipo de DE que exista en la familia y de su patrón específico de herencia, que

puede ser variable. En la mayoría de ocasiones, sobre todo en el caso de la DEH, la herencia va a estar ligada al cromosoma X pero también puede ser autosómica dominante o recesiva.

Para entender las DE es importante revisar las características del **ectodermo**, que es la capa superficial de los tres componentes primordiales del embrión. El ectodermo, alrededor de la tercera semana de desarrollo, experimenta una subdivisión en neuroectodermo (que da origen al sistema nervioso) y el ectodermo restante, que recubrirá toda la superficie del embrión y formará la *epidermis* (capa superficial de la piel), *sus anejos* (pelo, uñas, glándulas sudoríparas) y *el esmalte dental*. El ectodermo también es responsable de la formación de las glándulas mamarias y de las glándulas salivares y sebáceas. Así, las alteraciones en el desarrollo del ectodermo pueden dar lugar a la detención en la maduración de alguno de estos derivados ectodérmicos, sobre todo en el tercer y cuarto mes de gestación, y con ello, generar la afectación de diversas estructuras y tejidos de origen ectodérmico, es decir, el cabello, piel, uñas, dientes y diversas glándulas.

Se define DE cuando existen dos o más defectos de las estructuras o derivados ectodérmicos. Las estructuras más comprometidas son las uñas, los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas ecrinas y los dientes, aunque pueden existir ocasionalmente otras manifestaciones como inmunodeficiencias, fisuras oro-labiales o retraso psicomotor. La diferenciación de los distintos tipos de DE se basa en la presencia o ausencia de sudoración funcional, la combinación de las estructuras afectadas y el modo de herencia.

La enorme variabilidad clínica de las DE ha llevado a proponer distintas clasificaciones a lo largo del tiempo. En 1994, las DE se clasificaron en 154 síndromes y 11

subgrupos según la afectación clínica. Más recientemente, los casi 200 tipos diferentes se distribuyeron en 4 grupos distintos según la afectación principal:

- Displasias ectodérmicas tricodisplásicas
- Displasias ectodérmicas onicodisplásicas
- Displasias ectodérmicas odontodisplásicas
- Displasias ectodérmicas hipohidróicas

La identificación progresiva de los defectos moleculares subyacentes está proporcionando nuevas clasificaciones atendiendo a su origen genético, en continua revisión.

Las **manifestaciones clínicas** en las DE van a depender de la afectación de los distintos derivados ectodérmicos:

PIEL Y ANEJOS CUTÁNEOS

Al nacimiento la piel puede encontrarse roja y con descamación y en la infancia puede presentar una erupción del pañal persistente. En general, la piel es delicada, se encuentra adelgazada y lisa. Se pueden apreciar los vasos sanguíneos en la superficie. Es seca, por la falta o poco desarrollo de las glándulas sudoríparas y sebáceas (grasas), escamosa y se irrita con facilidad, especialmente en invierno. El eczema afecta a la gran mayoría de pacientes y a veces es difícil de controlar, causando graves consecuencias dermatológicas.

También puede presentar piel gruesa, hiperqueratósica, en las palmas de las manos y plantas de los pies y arrugas finas lineales alrededor de los ojos. Se puede apreciar áreas de poca pigmentación y otras hiperpigmentadas, sobre todo a nivel periorcular y peribucal, así como en codos, palmas de las manos o plantas de los pies.

La sudoración, en general, varía de un lugar del cuerpo a otro en relación con la densidad de las glándulas sudoríparas, y está influida por una diversidad de factores, entre ellos la edad, la ingesta de agua, la temperatura, la aclimatación o el estado emocional. Entre las funciones del sudor destacan: la termorregulación, propiedades antisépticas y antifúngicas, atribuidas a su pH ácido y a la presencia de inmunoglobulinas, y aumento del coeficiente de fricción de la superficie cutánea. Al hipotálamo (centro termorregulador) llega información de las variaciones en la temperatura ambiental externa o de la temperatura basal interna, por la fiebre o al ejercicio físico, y éste posteriormente envía órdenes a las glándulas sudoríparas ecquinas, mediante fibras nerviosas y se estimula la secreción del sudor.

Ya en los lactantes con DE puede observarse la falta de sudoración, pero no es raro que pase desapercibida durante años. Aunque la piel no suele ser completamente anhidrótica, la alteración de las glándulas sudoríparas limita la capacidad de regular la temperatura corporal con el sudor, por lo que presentan **intolerancia al calor**, en especial en situaciones de climas cálidos, con altas temperaturas ambientales, actividad excesiva o sobrecalentamiento (cuando se usa demasiada ropa), que les condiciona sus actividades cotidianas.

La complicación más seria que pueden presentar los pacientes con DE es por la falta de sudoración que puede provocar, ante situaciones específicas como ejercicio físico, fiebre elevada o medio ambiente muy caluroso, un cuadro grave de **hipertermia**, con secuelas irreversibles en el organismo y especialmente en el cerebro.

Las personas con DE pueden ser sensibles a la luz solar, pero pueden tolerar las actividades al aire libre siempre y cuando lleven precaución con las altas temperaturas.

DIENTES

Pueden manifestar grados variables de afectación, con disminución en el número de dientes (**hipodoncia**) e incluso ausencia total de dentición temporal y permanente (**anodoncia**), involucrando ambas denticiones. La agenesia afecta principalmente a los segundos premolares, a los incisivos laterales superiores y a los incisivos centrales y laterales inferiores. A menudo puede encontrarse un amplio diastema entre los incisivos centrales superiores. A consecuencia de la ausencia de dientes, el crecimiento de los huesos maxilares no es normal en los individuos que padecen DE, la agenesia dental y las consiguientes insuficiencias masticatorias determinan la atrofia de los procesos alveolares. La atrofia de los procesos alveolares lleva reducción de su dimensión vertical y esto puede promover una protuberancia de los labios.

Los escasos dientes pueden presentar alteración de la cronología de su erupción y anomalías de tipo estructural tales como coronas cónicas o puntiagudas, curvas, hipoplasia del esmalte (capa externa del diente descolorida), menor resistencia del esmalte a la caries y pérdida del esmalte. La oclusión dentaria puede ser pobre.

Las mujeres portadoras de DEH pueden tener los dientes anteriores más pequeños de lo habitual.

CABELLO

El cabello puede estar ausente, ser escaso, fino, con poca pigmentación y de textura anormal. También puede ser frágil, dirigido en todas las direcciones y difícil de peinar y es seco por la ausencia o falta de desarrollo de las glándulas grasas. Suele tener un crecimiento lento, aunque en algunas personas esto mejora tras la pubertad, y se suele caer prematuramente.

Algunas anomalías del cabello ya se aprecia al nacimiento, mientras que otras lo hacen años después.

El pelo de otras partes del cuerpo como el de las cejas, pestañas, puede estar ausente o ser escaso, pero la barba o el vello púbico crece normalmente.

UÑAS

Las uñas son láminas córneas y no son únicamente una estructura estática, queratinizada e indurada que recubre la parte distal de los dedos, sino que debe ser considerada como una unidad funcional, dinámica, relacionada con el resto del cuerpo y con el medio ambiente que la rodea. Las funciones principales de las uñas son: prensión de pequeños y finos objetos y la de protección de la sensibilidad del pulpejo de los dedos.

Las uñas pueden estar poco desarrolladas, ser gruesas o delgadas y frágiles, descoloridas o quebradizas con estrías. Presentan un crecimiento lento, cayéndose periódicamente y desarrollando manchas lineales o lunares.

En algunas DE, el problema de uñas supone una incapacidad para desempeñar una vida laboral y social normal, ya que las uñas de estos pacientes son tan frágiles y quebradizas que se desprenden y caen constantemente.

OÍDO, NARIZ, GARGANTA

La baja producción generalizada de fluidos en el cuerpo conlleva varios problemas a estos niveles. Las secreciones mucosas de la nariz son excesivamente espesas, formando costras. Son comunes las infecciones nasales y normalmente están acompañadas por un olor fétido. La saliva es escasa, causando problemas al masticar, degustar y tragar los alimentos. Es común una voz ronca y áspera. Puede haber cera incrustada en los oídos, ocasionando tapones recurrentes. La pérdida de la audición puede ocurrir como reacción secundaria a la acumulación de cera o a la degeneración del nervio.

OTRAS PARTES DEL CUERPO

A nivel anatómico facial se puede encontrar hipoplasia del tercio medio, prominencia frontal y de las arcadas supraorbitarias, puente nasal plano o deprimido y labios gruesos.

Las lágrimas son escasas, causando irritación en los ojos, conjuntivitis, y sensibilidad a la luz solar. Puede haber córneas nubosas o cataratas.

Se describen disfunciones en las glándulas mucosas del tracto respiratorio siendo comunes las infecciones respiratorias y una mayor susceptibilidad al asma.

Las glándulas mamarias pueden ser hipoplásicas o estar ausentes (agenesia total) y en ocasiones presentar varios pezones (politelia).

En ocasiones puede asociar problemas en el crecimiento y tener una talla más baja que la media.

La ausencia de piezas dentales, el cambio constante de prótesis removibles y deformidades maxilofaciales producen alteraciones de la pronunciación que precisan apoyo familiar, escolar y logopédico.

Las personas con DE pueden ser vistas por ellos mismos y por sus compañeros de una manera diferente debido a sus características físicas, pudiendo requerir también apoyo psicológico especializado.




Recomendación: Se propone reconocer como **mínimo** el 33% de discapacidad a personas con DE teniendo en cuenta su movilidad reducida o actividad limitada en épocas de calor o con temperaturas elevadas, para procurarle los medios necesarios y mejorar la calidad de vida.


LOS DIFERENTES TIPOS DE DISPLASIA ECTODERMICA

Las DE engloban a más de 200 enfermedades genéticas diferentes que pueden presentar distinta combinación en la afectación de derivados ectodérmicos y distinta gravedad.

ALGUNAS FORMAS CLÍNICAS SELECCIONADAS DE D.E.

SUBTIPO D.E.	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	TIPO DE HERENCIA*
Displasia ectodérmica hipohidrótica (síndrome de Christ-Siemens-Touraine)	sudoración disminuida, cabello escaso, dientes pequeños, ausencia de dientes	AD, AR, RLX
Displasia ectodérmica hidrótica (Síndrome de Clouston)	cabello seco y escaso, uñas defectuosas	AD
Displasia ectodérmica de CHANDS	cabello ondulado, uñas defectuosas, párpados fusionados	AR
Displasia ectodérmica-fisura labiopalatina-ectrodactilia (Síndrome EEC)	cabello escaso, dientes ausentes, fisura labiopalatina, anomalías de dedos	AD
Displasia ectodérmica de Hay-Wells (Síndrome AEC)	cabello escaso, dientes ausentes, uñas defectuosas, fisura labiopalatina, párpados fusionados	AD
Displasia ectodérmica de Rapp-Hodgkin	Disminución en la sudación, cabello escaso,	AD

 GOBIERNO DE ESPAÑA	MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD	 Instituto de Salud Carlos III	 CENTRO DE REFERENCIA ESTATAL DE ATENCIÓN A PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS Y SUS FAMILIAS
	uñas anómalas, anomalías	de oído, lagrimales y labiopalatinas	
Incontinencia pigmenti	ausencia de cabello, malformación o ausencia de dientes, patrón cutáneo pigmentado veteadado, diversas anomalías asociadas		DLX
Moniletrix	Queratosis pilaris, anomalías del cabello y de las uñas		AD
Displasia ectodérmica de Naegeli (Síndrome de Naegeli)	esmalte dental defectuoso, caída prematura de dientes, palmas de las manos y plantas de los pies gruesas, alteración del sudor		AD
Síndrome de DOOR	Uñas defectuosas, pérdida de la audición, retraso mental		AR
Displasia Otodental	Forma de los dientes anormal, pérdida de la audición		AD
Paquioniquia congénita	Cabello seco, uñas gruesas, palmas gruesas		AD
Síndrome de Schopf-	Patrón de calvicie		AD

Schulz-Passarge	masculino, ausencia de dientes, uñas frágiles, quistes en párpados	
Síndrome de Stevanovic	Cabello escaso, uñas defectuosas, palmas y plantas gruesas	AD
Síndrome de diente-uña (Síndrome de Witkop)	Dientes ausentes, crecimiento de uñas lento o alterado. Menos afectación del cabello y el sudor	AD
Síndrome Trico-dento-óseo	Esmalte dental defectuoso, raíces dentales anormales, cabello rizado, aumento de la densidad ósea	AD
Displasia Trico-dental	Cabello fino, dientes ausentes	AD

*AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DLX: dominante ligada a X; RLX: recesiva ligada a X.

Dentro de la diversidad de DE, existen dos formas más frecuentes que se diferencian fundamentalmente según el grado de sudoración que presenta el paciente: la forma hipo/anhidrótica o Síndrome de Christ-Siemens-Touraine y la forma hidrótica o Síndrome de Clouston.

La **displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) o síndrome de Christ Siemens Touraine**, fue una de las primeras displasias en describirse. Los primeros 2 casos de DEH fueron descritos por Thurman en 1848 y es, con mucho, la forma más frecuente de DE.

La DEH es una enfermedad genéticamente heterogénea, con distintos tipos de herencia. La DEH más frecuente es la recesiva ligada a X secundaria a mutaciones en el gen EDA1 (Xq12-q13.1), que codifica la ectodisplasia, un miembro de la familia de un factor de necrosis tumoral (TNF). En esta forma la afectación completa se manifestará mayoritariamente en los hombres, por lo que predominará en el sexo masculino en una proporción de 5:1. Hasta el 70-80% de las mujeres portadoras de

DEH ligada a X presentarán algunos rasgos, generalmente incompletos, en función del grado de inactivación del cromosoma X.

Mutaciones en el gen EDAR (2q11-q13) que codifica el receptor EDA o en el gen EDARADD (1q42.2-q43) que codifica el dominio asociado a EDAR causan las formas de DEH autosómica dominante y recesiva. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en EDA1, más de 30 en EDAR y varias en EDARADD. Recientemente también se han identificado pacientes de DEH con mutaciones en el gen WNT10A (2q35) con la misma frecuencia que en EDAR. Actualmente se estima que estos 4 genes explican más del 90% de los casos de DEH. Más recientemente se ha publicado un caso asociado a una delección en el gen TRAF6.

Estos genes actúan en la vía de señalización de un factor nuclear, NF- κ B, que interviene en la morfogénesis ectodérmica: EDA activa EDAR y utiliza EDARADD

como un adaptador que interactúa con TRAF6 facilitando la translocación de NF- κ B al núcleo. Esta vía es necesaria para la iniciación, formación y diferenciación de los apéndices cutáneos.

Las formas recesiva ligada a X (secundaria a alteraciones del gen EDA1) y autosómica recesiva (secundaria a alteraciones en los genes EDAR y EDARADD) son clínicamente indistinguibles. La forma autosómica dominante (ligada también a los genes EDAR y EDARADD) presenta sintomatología más leve. Los pacientes con mutaciones en el gen WNT10A se distinguen por presentar un fenotipo dental marcado sin rasgos faciales característicos.

A veces la historia familiar puede aclarar el modo de herencia y otras, especialmente si los casos son únicos en la familia, sólo la identificación del defecto genético.

Desde el punto de vista clínico, la **DEH clásica** aparece en hombres con DEH ligada a X y en hombres y mujeres con la forma AR.

Al nacimiento los recién nacidos pueden tener una piel fácilmente despegable como los postmaduros e hiperpigmentación periorbitaria. Se puede apreciar al nacer un patrón anormal de la implantación del cabello, con implante frontal alto (frente olímpica), posteriormente, se describe caída precoz del cabello con calvicie prematura. Durante las primeras semanas de vida puede ser complicado reconocer la presencia de DEH en el recién nacido, sobre todo si no se está familiarizado con sus características faciales, y es importante pensar en ella en los casos de aparición de fiebre de origen desconocido o hiperpirexia como diagnóstico diferencial frente a la

sepsis neonatal, con los beneficios que esto conlleva en cuanto a la realización orientada de medidas diagnósticas y terapéuticas específicas.

El diagnóstico se suele realizar más tardíamente, tras el retraso de la erupción dentaria, la ausencia de piezas dentarias y la forma cónica de los dientes.

Por tanto, la DEH se puede diagnosticar **clínicamente** en la mayoría de afectados tras la infancia, por estos tres signos cardinales:

- **Hipotricosis:** el pelo del cuero cabelludo es escaso, poco pigmentado y fino. Las anomalías microscópicas del pelo no tienen valor diagnóstico específico. El vello corporal también es escaso o ausente, sin embargo el vello púbico y el de la barba es normal.
- **Hipohidrosis:** la capacidad de sudoración disminuida provoca hipertermia en respuesta al calor.
- **Hipodoncia:** suelen aparecer tardíamente de 5 a 7 dientes, generalmente los caninos y primeros molares. Son más pequeños de lo habitual y de forma cónica. Las radiografías dentales son fundamentales para determinar el grado
- de hipodoncia y son muy útiles en el diagnóstico de individuos con afectación leve y portadoras de DEH ligada a X.

Otros signos de la DEH clásica son: Hiperpigmentación y arrugas periorbitarias, puente nasal aplanado, secreciones nasales espesas, hipoplasia maxilar, desarrollo asimétrico de los rebordes alveolares, voz ronca, piel fina, de apariencia frágil, secreción sebácea disminuida y ausencia de pliegues dérmicos.

El desarrollo pondero-estatural y psicomotor suele ser normal, aunque se ha descrito algún caso raro con retraso mental, que probablemente se deba a convulsiones como consecuencia del defecto de la termorregulación.

Se puede acompañar con alteraciones inmunológicas como una susceptibilidad a infecciones, además de una dermatitis tipo atópica, rinitis alérgica y asma, con elevación de IgE sérica y alteración de la respuesta a pruebas de hipersensibilidad tardía.

La **DEH leve** aparece en mujeres portadoras de la forma ligada a X y hombres y mujeres con la forma AD.

Las mujeres portadoras pueden presentar cualquiera de los signos cardinales de forma más leve: escasez de pelo, disfunción sudorípara parcheada y algunos dientes ausentes, pequeños o cónicos. Además pueden tener mamilas poco desarrolladas y escasa producción de leche durante la lactancia. Anteriormente las portadoras se identificaban clínicamente a partir del test de sudor mediante yodo y almidón para observar el patrón de distribución característico de las líneas de Blaschko pero actualmente se utiliza el estudio genético. Los individuos con la forma dominante también presentan estas manifestaciones de forma leve, excepto la distribución sudorípara parcheada.

El diagnóstico clínico de la DEH se basa fundamentalmente en la sintomatología, con la triada de hipohidrosis (siendo la clave la disminución o falta de sudoración cuando la temperatura corporal se eleva), hipotricosis e hipodoncia. Existen **exploraciones complementarias** para ver el grado de afectación como la biopsia cutánea de la frente

o de las palmas y plantas (para comprobar la disminución de las unidades pilosebáceas y glándulas sudoríparas), el estudio capilar que muestra cabellos finos y delgados y una radiografía panorámica (para evidenciar claramente las agenesias dentarias). El estudio genético es confirmatorio y viene dado por el análisis molecular del gen para identificar la mutación. La disponibilidad de los estudios genéticos hace innecesarias las pruebas invasivas previas, como la biopsia cutánea, para su diagnóstico.

El *estudio genético*, por tanto, permitirá:

- confirmar el diagnóstico clínico
- identificar portadores en la forma recesiva y ligada a X
- posibilitar diagnóstico prenatal y/o preimplantacional

El **tratamiento** de la DEH se basa en medidas sintomáticas que mantengan la hidratación cutáneo-mucosa, productos hidratantes para la piel y uso de corticoides tópicos en casos de lesiones irritativas o dermatitis atópica. Es muy importante controlar adecuadamente las situaciones de hipertermia. En temperaturas altas los afectados tienen que tener acceso a líquidos frecuentes y ambiente fresco con aire acondicionado o a agua en spray en situaciones de ejercicio. Esto debe ser conocido por la familia y por los educadores para acondicionar todos sus ambientes habituales, incluso el laboral, donde el empresario debe garantizar una temperatura óptima en cumplimiento de la normativa de prevención laboral.

El tratamiento de la hipotricosis pasa por el uso de implantes o postizos.

Varios tratamientos protésicos son viables para la corrección de los defectos dentales. Prótesis totales, parciales removibles y fijas, sobredentaduras e implantes dentales, pueden ofrecer excelentes resultados. En la primera etapa de crecimiento (3-5 años)

se recomiendan las prótesis dentales removibles, que permiten establecer una dimensión vertical o relaciones intermaxilares, para posteriormente, siempre que sea posible, optar por prótesis fijas provisionales, a la espera que finalice el crecimiento, situación más estable y predecible para plantear los implantes. El enfundado de las piezas con el empleo de resinas compuestas fotopolimerizables proporciona buenos resultados estéticos y funcionales en la restauración de los dientes cónicos. El uso de implantes dentales en pacientes con DEH se ha relacionado con mayores índices de éxito, ofreciendo ventajas tales como aumento de retención y estabilidad de las prótesis, lo que permite una mejor actividad funcional del sistema estomatognático. El uso de implantes durante la infancia y la adolescencia es controvertida, algunos autores se muestran favorables y otros en total desacuerdo con esta opción terapéutica en niños. El tratamiento de las alteraciones dentales intenta dar una solución funcional y estética que permita realizar una vida lo más normal posible al niño sin lesionar su autoestima y su desarrollo psicológico, por lo que debe ser individualizado dependiendo de la gravedad del caso

Cuando se establece el diagnóstico precozmente en la infancia, el tratamiento es exitoso al minimizar las posibles complicaciones odontológicas y médicas e iniciando el cuidado dental precoz, con la realización de un seguimiento continuo y un control multidisciplinario. Pacientes adultos afectados por la DEH que no fueron objeto de control previo adecuado, generalmente necesitan procedimientos correctivos más invasivos. En la medida que el cuidado sea adecuado y precoz se prevendrá la hipoplasia maxilar y la atrofia de encías.

En resumen, el tratamiento de esta patología implica costes profesionales no contemplados en el Sistema Nacional de Salud:

- Odontólogo.
- Ortodoncista.
- Cirujano máxilofacial (fase Preimplantológica).
- Protésico-prostodoncista.

Los efectos psicológicos y emocionales de los portadores de DEH deben ser considerados, debido a las alteraciones del aspecto facial y la ausencia de dientes, que pueden provocar baja autoestima y dificultades de relación social, por lo que el apoyo psicológico es necesario.

Además es muy importante incluir en la evaluación del paciente y su familia al genetista clínico para la orientación del diagnóstico diferencial, la estrategia del estudio molecular y el asesoramiento genético, tanto para el paciente como para los familiares en riesgo.

Por último, cabe destacar para el futuro cercano, avances recientes en el tratamiento que apuntan a la posibilidad de usar el factor de crecimiento epidérmico en los primeros 2 meses de vida como medida de activación y desarrollo de las glándulas sudoríparas, cuya administración en animales ha sido efectiva.

La segunda forma más frecuente es la **displasia ectodérmica hidrótica o síndrome de Clouston**. Fué descrita por primera vez en una familia francocanadiense en 1929

por Clouston, afecta al pelo y las uñas, mientras que los dientes y la sudoración son normales. Se debe a mutaciones en el gen GJB6, que se localiza en el locus 13q12, y

codifica la proteína conexina Cx30. El patrón de herencia es autosómico dominante y afecta a los dos sexos de igual forma.

La displasia ectodérmica hidrótica, se distingue por presentar:

-*hipotricosis*, el pelo es áspero, quebradizo y de color claro. Es frecuente observar alopecia en parches con ausencia de cejas. La escasez de pestañas puede contribuir a la aparición de conjuntivitis y blefaritis.

-*distrofia ungueal*, en los lactantes las uñas son blancas, engrosándose progresivamente durante la infancia. En los adultos las uñas crecen despacio, se engruesan y se separan distalmente del lecho ungueal. La ablación de la matriz ungueal es necesaria en ocasiones para aliviar el dolor. En otras ocasiones, hay una ausencia completa de uñas. La pérdida de pelo y los cambios ungueales pueden aumentar durante la edad adulta

-hiperqueratosis de las palmas y plantas, que puede ser progresiva y puede necesitar la administración de queratolíticos. En algunos casos puede existir leucoplasia oral.

-Los dientes y la sudoración son absolutamente normales.

ASESORAMIENTO GENÉTICO:

LaS DE pueden seguir tres patrones de herencia distinta: autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada a X.

En la **forma autosómica dominante (AD)**, el individuo afectado tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a su descendencia, independientemente del sexo. En cada individuo diagnosticado es importante el examen clínico de los padres y su estudio genético, en caso de haber identificado el defecto molecular en el niño, para

distinguir entre un caso heredado o de novo y proporcionar adecuado asesoramiento a la pareja.

En la **forma autosómica recesiva (AR)**, los padres del individuo afectado tendrán un 25% de riesgo de tener un nuevo hijo afectado. El estudio genético será indispensable para identificar otros portadores en la familia.

En la forma recesiva **ligada a X**, todas las hijas de un varón afectado serán portadoras y todos sus hijos serán sanos. El riesgo de una mujer portadora de transmitir la enfermedad a su descendencia será de un 50%, siendo ése el riesgo de que sus hijos varones estén afectados y de que sus hijas sean portadoras. La identificación de portadoras por métodos clínicos suele ser a veces impreciso y se prefiere el estudio genético siempre que sea posible.

El diagnóstico prenatal y/o preimplantacional será posible siempre y cuando se haya identificado el defecto molecular en la persona afectada.

BIBLIOGRAFÍA

- Aswegan AL, Josephson KD, Mowbray R, Pauli RM, Spritz RA, Williams MS. Autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in a large family. *Am J Med Genet* 1997; 72:462-7.
- Bal, E.; Baala, L.; Cluzeau, C.; El Kerch, F.; Ouldim, K.; Hadj-Rabia, S.; Bodemer, C.; Munnich, A.; Courtois, G.; Sefiani, A.; Smahi, A. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum. Mutat* 2007; 28: 703-709.

- Bayes M, Hartung AJ, Ezer S, Pispas J, Thesleff I, Srivastava AK, Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1661-9.
- Casal M, Lewis J, Mauldin E, Tardivel A, Ingold K, Favre M et al. Significant correction of Disease after postnatal administration of recombinant Ectodysplasin A in canine X-Linked Ectodermal Dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 1050-1056.
- Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, Calvas P, Vincent MC. Mutations in EDAR account for one-quarter of non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat* 2006; 27:255-9.
- Chen Y, Molloy SS, Thomas L, Gambia J, Bachinger HP, Ferguson B, Zonana J, Thomas G, Morris NP. Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:7218-23.
- Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia cases. *Hum Mutat* 2011, 32:70-77.
- Ezer S, Bayes M, Elomaa O, Schlessinger D, Kere J. Ectodysplasin is a collagenous trimeric type II membrane protein with a tumor necrosis factor-like domain and co-localizes with cytoskeletal structures at lateral and apical surfaces of cells. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2079-86.

- Gaide O, Schneider P: Permanent correction of an Inherited Ectodermal Dysplasia with Recombinant EDA. *Nat Med* 2003; 9: 614-618.
- Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, López González V. Displasia Ectodérmica Hipohidrótica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1: 13-17 (<http://www.aeped.es/documentos/protocolos-geneticadismorfologia-0>).
Editorial Exlibris. ISSN: 2171-8172
- Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001; 414:913-6.
- Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13:409-16.
- Mauldin E; Gaide O, Schneider P, Casal M. Neonatal treatment with recombinant ectodysplasin prevents respiratory disease in dogs with x-linked ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 2045-2049.
- Moya-Quiles MR, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Glover G, Guillén-Navarro E. A compound heterozygous mutation in the EDAR gene in a Spanish family with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol Res.* 2010 May; 302(4):307-10.
- Munoz, F.; Lestringant, G.; Sybert, V.; Frydman, M.; Alswaini, A.; Frossard, P. M.; Jorgenson, R.; Zonana, J. 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.
- Rouse C, Siegfried E, Breer W, Nahass G. Hair and sweat glands in families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: further characterization. *Arch Dermatol* 2004; 140:850-5.
- Shimomura Y, Sato N, Miyashita A, Hashimoto T, Ito M, Kuwano R. A rare case of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by compound heterozygous mutations in the EDAR gene. *J Invest Dermatol* 2004;123:649-55.
- Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 2012 Feb 1. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10871.x. [Epub ahead of print]

Otras fuentes consultadas

GeneReviews: <http://www.geneclinics.org/>

Asociación Española de Afectados de Displasia Ectodérmica (AADE):
<http://www.displasiaectodermica.org/>