

Genealogía familiar en una paciente con displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia. Informe de caso

Family genealogy in ectodermal hypohidrotic dysplasia patient with immunodeficiency. Case report

Michel Alberto Lorenzo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0009-0001-2250-5101>

Julio Israel Hernández Pacheco² <https://orcid.org/0009-0006-8430-8900>

Odalys Orraca Castillo² <https://orcid.org/0009-0004-5456-4343>

¹Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla", Pinar del Río, Cuba.

²Clínica Central "Cira García", La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: las displasias ectodérmicas representan un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por desarrollo anormal de derivados embriológicos con gran heterogeneidad genética y expresividad variable. Se transmiten con herencia ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y, en menor frecuencia, dominante.

Información del paciente: se realizó la delineación fenotípica y la genealogía familiar en un caso poco frecuente con displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia. Al examen dismorfológico se constató un patrón dismórfico debido por alteraciones dentales y del cabello: oligodoncia, hipotriquia con pelo ralo, quebradizo e hipopigmentado, dismorfismo craneo-facial e hipohidrosis. En los exámenes complementarios se constataron niveles de IgE elevados e IgA bajos. Se le impuso tratamiento con antihistamínicos, antibióticos profilácticos e inmunomoduladores.

Conclusiones: la delineación fenotípica del caso y los antecedentes familiares identificados en la genealogía familiar permitieron el diagnóstico de la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia e identificar su patrón de herencia. Con el seguimiento médico y el tratamiento a la paciente se lograron mejorías clínicas y psicosociales.

Palabras Clave: genodermatosis; displasia ectodérmica; factor nuclear kappa; inmunodeficiencia; inmunoglobulinas

Abstract

Ectodermal dysplasias represent a heterogeneous group of disorders characterized by abnormal development of embryological derivatives with great genetic heterogeneity and variable expressivity. They are transmitted with X-linked inheritance, autosomal recessive and less frequently, dominant.

Patient information: The phenotypic delineation and family genealogy in a case with ectodermal hypohidrotic dysplasia with immunodeficiency was performed. On dysmorphological exam a dysmorphic pattern was identified given by dental and hair alterations: oligodontia, hypotriquia, sparse, brittle and hypopigmented hair, craniofacial dysmorphism and hypohidrosis. On the lab's tests high IgE and low IgA levels were identified. She received treatment with antihistamines, prophylactic antibiotics and immunomodulators.

Conclusions: The phenotypic delineation of the case and the identified family history in the family genealogy, allowed us to make the diagnosis of ectodermal hypohidrotic dysplasia with immunodeficiency and to determine its inheritance pattern. With medical monitoring and treatment of the patient, better clinical and psychosocial outcomes will be achieved.

Key words: genodermatosis; ectodermal dysplasia; kappa nuclear factor; immunodeficiency; immunoglobulins

Recibido: 27/01/2025

Aprobado: 19/02/2025

INTRODUCCIÓN

El término displasia ectodérmica engloba a un grupo heterogéneo de trastornos congénitos no progresivos de origen genético que comparten una alteración de la organización celular en al menos dos tejidos derivados de la capa embrionaria ectodérmica. Su fenotipo es complejo y se asocia a disfunción de glándulas sudoríparas, a defectos en dientes, pelos y uñas, a lesiones cutáneas y a dismorfias craneofaciales.⁽¹⁾

Según el Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial de los Estados Unidos se han descrito más de 180 tipos específicos.⁽²⁾ En estas genodermatosis se describen una heterogeneidad genética alélica y no alélica o de locus y una gran variabilidad en su expresión fenotípica. La mayoría de los casos se transmiten con una herencia recesiva ligada al cromosoma X o bien con un patrón de herencia autosómico recesivo. En menor frecuencia se transmite con una herencia autosómica dominante, la forma hipohidrótica es la más común.^(3,4)

Su incidencia es baja, 1:100 000 o 200 000 nacimientos, por lo que se considera como una enfermedad rara. Se estima que siete de cada 10 000 recién nacidos, con independencia del color de la piel, presentan alguna forma de displasia ectodérmica.^(3,4,5)

La displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia es un síndrome de displasia ectodérmica poco frecuente caracterizado por cabello escaso, alteraciones dentarias, sudoración disminuida o ausente, rasgos faciales típicos (frente prominente, pliegues infraorbitarios, hiperpigmentación periorbitaria característica) e inmunodeficiencia. En la página Web del sitio ORFHANET de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos se registra con el código ORPHA: 98813 y, según la información que aparece en este sitio, se han descrito menos de 10 pacientes con la forma autosómica dominante a nivel mundial.⁽⁵⁾

Mientras que en el Catálogo en línea de trastornos hereditarios en el hombre (OMIM, por sus siglas en inglés) aparece con dos entradas, la # 300291 para la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia tipo 1 de herencia recesiva ligada al cromosoma X y con la entrada # 612132 para el tipo 2, que se transmite con una herencia autosómica dominante. Se utiliza un símbolo numérico (#) en estas entradas debido a la evidencia de que este síndrome es causado por una mutación heterocigota en el gen inhibidor alfa del factor de transcripción Kappa (NFKBIA, por sus siglas en inglés), con locus en el brazo largo del cromosoma 14 (14q13).⁽⁶⁾

De acuerdo a la clasificación fenotípica más reciente, propuesta en 2022 por expertos de la Unión de Sociedades de Inmunología (IUIS: International Union of Immunology Societies) la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia se ubica dentro del grupo 2: inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas.⁽⁷⁾

El objetivo es realizar la delineación fenotípica y la genealogía familiar en un caso poco frecuente de displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia de herencia autosómica dominante.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina de 22 años de edad que acudió al Servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico "Pepe Portilla" de la Ciudad de Pinar de Río, de la provincia del mismo nombre, por cuadros infecciosos frecuentes, con infecciones respiratorias altas (otitis, sinusitis, conjuntivitis catarral, laringitis, faringoamigdalitis aguda catarral) e infecciones respiratorias bajas recurrentes (bronquiolitis, neumonías adquiridas en la comunidad), para lo que requirió uso de antibióticoterapia por vía parenteral. Al interrogatorio se constataron antecedentes patológicos personales de asma bronquial, rinitis, dermatitis atópica, cuadros de urticaria (se aprecia en la Figura 1), y alergia a

picaduras de insectos y a algunos alimentos, queratoconjuntivitis alérgica, eccema y angioedema no alérgico e infecciones recurrentes como piodermitis, neumonías, diarreas y cólicos abdominales. Así como cuadros de piodermitis por *Streptococo* y *Stafilococo* dorado. Refiere procesos diarreicos y cólicos abdominales en ocasiones. Como cuadro de alteración de la autoinmunidad se identifica la presencia de artritis en la paciente.



Fig. 1. Lesiones habonosas urticarianas que aparecen como induraciones de bordes netos que comprometen la dermis del brazo y el antebrazo

Se le realizó la cuantificación de inmunoglobulinas: se observaron niveles elevados de IgE (por encima de 200 UI/l), niveles bajos de IgA (0,5 g/l; valores de referencia: 0,8-3,0 g/l) y el resto de las inmunoglobulinas estudiadas dentro de valores normales: IgG 12,1 g/l e IgM 1,08 g/l.

Al examen dismorfológico se constató un patrón dismórfico debido a hipohidrosis, pelo ralo, quebradizo e hipopigmentado (se refleja en la Figura 2), alteraciones dentarias provocadas por oligodoncia, no tuvo cambio a dentición permanente, y uñas quebradizas con estrías longitudinales.



Fig. 2. Pelo ralo, quebradizo e hipopigmentado en la región de la nuca. Presencia de lesiones eccematosas y habonosas en región lateral del cuello

Se confeccionó el árbol genealógico de al menos tres generaciones, en el que además del caso índice, se encontraron afectados el padre y dos medios hermanos por vía paterna, lo que permitió identificar un patrón de herencia autosómico dominante (se muestra en la Figura 3).

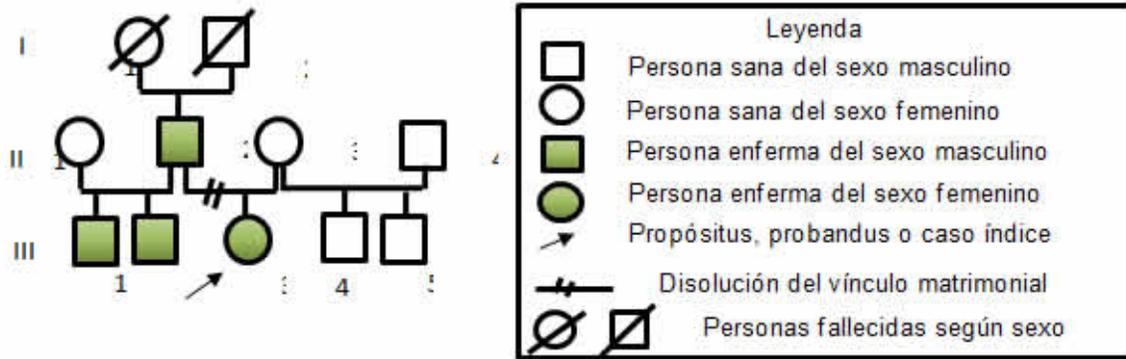


Fig. 3. Genealogía familiar partiendo de la paciente como caso índice

DISCUSIÓN

Los abuelos paternos (I-1 y I-2) de la de la paciente o caso índice (III-3) son fallecidos, por lo que no pudieron examinarse en busca de algunos rasgos dismórficos o signos clínicos de la enfermedad. En el caso en que ambos hayan sido completamente sanos la presencia de la enfermedad en el padre (II-2) puede explicarse por la presencia de una nueva mutación con expresión dominante o porque alguno de los abuelos paternos hubiese sido heterocigoto para el alelo mutado y no manifestara la enfermedad por el fenómeno de penetrancia reducida del gen, mientras que la presencia de algunas manifestaciones clínicas sutiles o ligeras en algunos de los abuelos paternos explicaría la presencia de la enfermedad con expresividad variable en alguno de ellos.^(3,8)

Para descartar la presencia de expresividad variable en alguno de los abuelos paternos lo ideal hubiera sido haber podido realizar la prueba de sudor de Minor, que consiste en impregnar la piel con yodo, agregar talco de almidón y luego generar calor (ejercicios o exponer a lámpara de calor), lo que se evidenciaría puntos oscuros coloreados con yodo alrededor de la glándula sudorípara, siguiendo un perfil de distribución de las líneas de Blaschko.⁽⁹⁾

Este examen permite 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 o gonadal en el que los padres no estarán afectados. En el presente caso no fue posible realizar ese estudio complementario porque en el momento del diagnóstico ambos abuelos habían fallecido.

Ante la presencia de la enfermedad en la paciente y en dos medios hermanos por vía paterna productos de otro matrimonio hubiera podido sospecharse la presencia en el padre de un mosaicismo germinal o gonadal, pero la presencia de la enfermedad en el padre (individuo II-2 en la genealogía familiar) permite descartar esta interferencia biológica en la transmisión de simples mutaciones en humanos.⁽³⁾

La interacción de distintos genes y proteínas que ellos codifican determina la gran heterogeneidad genética y la variabilidad en la expresión clínica en las distintas formas de herencia que aparecen en esta enfermedad. Esto dificulta el diagnóstico y la identificación del tipo de herencia, lo que puede llevar a un inadecuado proceso de asesoramiento genético, al dar información inexacta respecto al riesgo de recurrencia del paciente y sus familiares.⁽⁴⁾

Al identificar la presencia de la enfermedad en la paciente, el padre y en sus dos hijos varones se puede apreciar que existe una transmisión vertical de la enfermedad de padre a hijos, sin distinción

del sexo, lo que permite descartar una herencia ligada al sexo y plantear que la enfermedad se está segregando en esta familia con un patrón de herencia autosómico dominante.

Autosómico dominante se refiere a un patrón de herencia característico de algunos trastornos genéticos de origen monogénico. Autosómico significa que el gen en cuestión tiene su locus génico en uno de los 22 autosomas o cromosomas no sexuales; dominante significa que con la presencia de un solo alelo mutado es suficiente para que aparezca la expresión fenotípica de la enfermedad. Las personas afectadas por un trastorno autosómico dominante tienen una probabilidad del 50% en cada gestación de transmitir la enfermedad a su descendencia.⁽⁸⁾

Por lo general, los individuos afectados por enfermedades monogénicas autosómicas dominantes presentan un genotipo heterocigótico. Esto se debe, entre otros factores, a las mutaciones de novo, a la disminución de la aptitud reproductiva de las personas afectadas y también a la baja frecuencia de la mayoría de estas enfermedades, que hacen poco probable la unión en la que ambos miembros de la pareja sean enfermos y, probablemente también, a que en muchas enfermedades genéticas con este tipo de herencia, la severidad clínica que se puede esperar en un individuo homocigótico para la mutación causante de la enfermedad determine que en muchos casos sea poco viable.⁽⁸⁾

Los hallazgos dismorfológicos a nivel del cabello, los dientes y las uñas, así como las alteraciones en el patrón de sudoración identificados en la paciente, coinciden con los descritos por otros investigadores.^(4,10,11,12)

En la Provincia de Matanzas apareció un paciente con displasia ectodérmica hipohidrótica de herencia autosómica dominante asociada a hipoparatiroidismo.⁽⁴⁾

Los pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia presentan las características clásicas de la displasia ectodérmica hipohidrótica, junto con una inmunodeficiencia de células T, que da lugar a infecciones recurrentes y defectos inmunológicos, lo que se explica por los mecanismos moleculares que subyacen en la base genética de esta enfermedad.

El factor nuclear Kappa (NFKB, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción que regula la expresión de múltiples genes implicados en las respuestas inmune e inflamatoria, así como en la reacción frente al estrés, en la adhesión celular y en la protección frente a la apoptosis. En los casos de herencia dominante los pacientes presentan una mutación de NFKBIA que impide la fosforilación y degradación de la proteína IκBα, que resulta en una activación alterada de NFKB.

Las mutaciones en el gen NFKBIA resultan en una alteración funcional de NFKB, un factor de transcripción clave para la normal activación de la respuesta inmune. Además, este complejo de proteínas se une al ADN (ácido desoxirribonucleico) y controlan la expresión de otros genes que intervienen en la morfogénesis.

La interrupción en la señal de NFKB resulta en una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias y de ciertos interferones, lo que incrementa la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones.

Se han descrito más de 20 mutaciones en el gen inhibidor de la subunidad gamma del factor nuclear Kappa (IKBKG) que originan la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (OMIM # 300291) y al menos cinco mutaciones en el gen NFKBIA que ocasiona la forma con herencia autosómica dominante (OMIM # 612132). Debido a la heterogeneidad genética de esta enfermedad se requiere la secuenciación completa del exoma y, en su defecto, realizar la amplificación completa mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), de los exones de estos genes y su posterior secuenciación para la identificación de las diferentes mutaciones.

Estos genes codifican para subunidades del complejo proteína IKK, que es un grupo de proteínas relacionadas, que regula la actividad de NFKB; sin embargo, no está del todo claro cómo las mutaciones en estos genes provocan el efecto pleiotópico que explique todas las manifestaciones clínicas descritas en la enfermedad.^(13,14,15,16,17)

La presencia de antecedentes de infecciones a repetición en la paciente y los niveles bajos de IgA se corresponde con lo descrito en la literatura científica, en la que se describen en estos casos trastornos inmunológicos debidos a susceptibilidad a infecciones oportunistas, hipogammaglobulinemia, alteración de la respuesta de anticuerpos a los polisacáridos o alteración de la actividad de las células NK.⁽⁵⁾

Otros investigadores plantean que se puede acompañar con alteraciones inmunológicas como una susceptibilidad aumentada a infecciones recurrentes, además de una dermatitis tipo atópica, rinitis alérgica y asma bronquial, con elevación de niveles de IgE sérica y alteración de la respuesta a pruebas de hipersensibilidad tardía.⁽⁹⁾

Se plantea que los pacientes con mutaciones hipomórficas en el codón de terminación de NFKBIA podrían producir una menor alteración de la activación de NFKB, dando lugar a una inmunodeficiencia menos severa.⁽¹⁴⁾

Debido a la baja incidencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia los autores del presente trabajo consideran necesario la socialización entre los profesionales de la salud de esta enfermedad, de manera tal que pueda ser reconocida y sospechada por Especialistas en Pediatría desde las etapas tempranas de la vida porque su manejo debe ser multidisciplinario e involucrar a Especialistas en Medicina Interna, Pediatría, Dermatología, Inmunología, Genética Clínica, Otorrinolaringología, Estomatología, Oftalmología, Foniatria y Psicología.⁽⁹⁾

El diagnóstico precoz permite evitar el efecto deletéreo que puede acarrear la hipertermia y la susceptibilidad a infecciones respiratorias, valorar el uso profiláctico de antibióticos, lograr un adecuado control de la alergia y el uso de inmunomoduladores. Con el seguimiento médico y el tratamiento a la paciente se logró mejoría en los aspectos clínicos y psicosocial.

CONCLUSIONES

La delimitación fenotípica del caso y los antecedentes familiares identificados en la genealogía familiar permitieron realizar el diagnóstico de la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia y determinar su patrón de herencia. Con el seguimiento médico y el tratamiento a la paciente se logró mejoría en los aspectos clínicos y psicosocial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado PI, Castillo RY, Delgado PC, Bueno DMA, González VJP, Obando SI, et al. Displasia ectodérmica anhidrótica asociada a déficit de lectina de unión a manosa. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2012 [citado 20/05/2024]; 77(1): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7185849/>
<https://doi.org/doi:10.1016/j.anpedi.2012.02.010>
2. Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial. La displasia ectodérmica [Internet]. EUA: NIDCR; 2023 [citado 20/05/2024]; Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/espanol/temas-de-salud/displasia-ectodermica>
3. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de Genética [Internet]. EUA: NIH; 2023 [citado 20/05/2024]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica>
4. Luna CEJ, Domínguez PME, Sainz PL, Rodríguez AY. Displasia ectodérmica hipohidrótica autosómica dominante asociada a hipoparatiroidismo. Rev Med Electrón. [Internet]. 2019 [citado 20/05/2024]; 41(4): [aprox. 4p.]. Disponible: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000401035
5. Orphanet. Enfermedades Raras. Displasia ectodérmica hipohidrótica [Internet]. EUA: Orphanet; 2023 [citado 20/05/2024]; Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/238468>
6. Online Mendelian Inheritance in Man. Phenotype-Gene Relationships [Internet]. EUA: OMIM; 2023 [citado 20/05/2024]. Disponible en: <https://omim.org/entry/612132>
7. Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2024 [citado 20/05/2024]; 36(1): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38001560/>
<https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001315>

8. National Human Genome Research Institute. Genetics Glossary [Internet]. EUA: NHGRI; 2022 [citado 20/05/2024]; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Autosomico-dominante>
9. Aranibar DL, Lay-Son RG, Sanz CP, Castillo TS. Displasia ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2005 [citado 20/05/2024]; 76(2):[aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2108/0>
10. Castilho NL, Resende KKM, Santos JAD, Machado RA, Coletta RD, Guerra ENS, et al. Oligodontia in the clinical spectrum of syndromes: A systematic review. Dent J (Basel) [Internet]. 2023 [citado 20/05/2024]; 11(12): [aprox. 2p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38132417/>
<https://doi.org/10.3390/dj11120279>.
11. Srivastava H, Singh CK, Qureshi SMR, Mastud CS. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A rare entity. J Oral Maxillofac Pathol [Internet]. 2023 [citado 20/05/2024]; 27(Suppl 1): S75-S79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37082285/>
https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_72_21
12. Alshegifi HA, Alamoudi AM, Alrougi A, Alshaikh H, Alamri A, Shawli AM. Ectodermal Dysplasia: A Case Report. Cureus [Internet]. 2022 [citado 20/05/2024]; 14(1): e21184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35047314/> <https://doi.org/10.7759/cureus.21184>
13. Kovalskaia VA, Cherevatova TB, Polyakov AV, Ryzhkova OP. Molecular basis and genetics of hypohidrotic ectodermal dysplasias. V Zhurnal Genet Selektcii [Internet]. 2023 [citado 20/05/2024]; 27(6): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38023809/>
<https://doi.org/10.18699/VJGB-23-78>
14. Peschel N, Wright JT, Koster MI, Clarke AJ, Tadini G, Fete M, et al. Molecular pathway-based classification of ectodermal dysplasias: First five-yearly update. Genes (Basel) [Internet]. 2022 [citado 20/05/2024]; 13(12):[aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36553593/> <https://doi.org/10.3390/genes13122327>.
15. Grabarczyk A, Wertheim-Tysarowska K, Bal J. Ectodermal dysplasias – molecular mechanisms responsible for occurrence of most frequent syndroms. Postepy Biochem [Internet]. 2021 [citado 20/05/2024]; 67(3): [aprox. 3p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34894390/>
https://doi.org/10.18388/pb.2021_392
16. Yu K, Huang C, Wan F, Jiang C, Chen J, Li X, et al. Structural insights into pathogenic mechanism of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by ectodysplasin A variants. Nat Commun [Internet]. 2023 [citado 20/05/2024]; 14 (1):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765055/> <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>
17. Modi BP, Del Bel KL, Lin S, Sharma M, Richmond PA, van Karnebeek CDM, et al. Exome sequencing enables diagnosis of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in patient with eosinophilic esophagitis and severe atopy. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2021 [citado 20/05/2024]; 17(9): [aprox. 2p.] Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-021-00510-z>
<https://doi.org/10.1186/s13223-021-00510-z>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

Contribución de los autores

MALR, JIHP, OAC: Conceptualización, investigación, redacción, revisión y edición

MALR, JIHP: Curación de datos, metodología

MALR: Análisis formal, visualización, redacción del borrador original

OAC: Adquisición de fondos, administración del proyecto, recursos, supervisión