

# DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

E Guillén Navarro, M.ª J Ballesta Martínez, V López González

Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, López González V. Displasia ectodérmica hipohidrótica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:13-7.

## INTRODUCCIÓN

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es una enfermedad de base genética, que se caracteriza por hipotricosis (escasez de vello corporal y de pelo en cuero cabelludo), hipohidrosis (capacidad de sudoración disminuida), e hipodoncia (ausencia congénita de dientes).

## PREVALENCIA

Se estima que 1/5.000-10.000 recién nacidos vivos pueden estar afectados por DEH; aunque esta cifra puede estar subestimada por la dificultad de su diagnóstico en la etapa más precoz de la infancia.

## ETIOLOGÍA/GENÉTICA

La DEH es una enfermedad genéticamente heterogénea (con tres genes implicados hasta la fecha: *EDA* en Xq12-q13.1, *EDAR* en 2q11-q13 y *EDARADD* en 1q42.2-q43) y con tres patrones de herencia distintos: autosómica dominante (MIM #129490), autosómica recesiva (MIM # 224900) y ligada a X (MIM #305100).

Las formas recesiva ligada a X (secundaria a al-

teraciones del gen *EDA*) 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.

Estos tres genes actúan en la vía de señalización de un factor nuclear, NF-κB, que interviene en la morfogénesis ectodérmica: *EDA* (MIM # 300451) activa *EDAR* (MIM # 604095) y utiliza *EDARADD* (MIM # 606603) como un adaptador para activar dicha vía.

El 95% de los pacientes con DEH seleccionados al azar presentan la forma ligada a X y el 5% restante la forma autosómica dominante (AD) o recesiva (AR).

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.

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### DEH clásica

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.

Durante la infancia puede existir irritabilidad e hipertermia inexplicada por la intolerancia al calor. El diagnóstico se suele realizar tras el retraso de la erupción dentaria, la ausencia de piezas dentarias y la forma cónica de los dientes.

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

- **Hipotricosis:** el pelo en el 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.
- Ausencia de pliegues dérmicos.

El desarrollo psicomotor y pondoestatural suele ser normal.

#### DEH leve

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. Los individuos con la forma dominante también presentan estas manifestaciones de forma leve, excepto la distribución sudorípara parcheada.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DEH es clínico, por los signos señalados anteriormente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen numerosos tipos de DE. Es imprescindible hacer un adecuado diagnóstico diferencial. La asociación de DE con otras anomalías como la displasia de uñas, alteraciones de desarrollo, alteraciones sensoriales o inmunodeficiencias nos llevarían a considerar otros tipos de DE diferentes a la DEH que nos ocupa.

## ESTUDIO GENÉTICO

### Utilidad

- Confirmar el diagnóstico clínico.
- Identificar portadores en la forma recesiva y ligada a X.
- Diagnóstico prenatal y/o preimplantacional.

### Estrategia:

- Si la clínica es clásica y sigue un patrón ligado a X (hombres más afectados que mujeres y sin transmisión hombre-hombre): el gen *EDA* se debe analizar inicialmente.
  - Si el afectado es un hombre, la secuenciación será suficiente para detectar mutaciones puntuales y deleciones.
  - Si es una mujer la afectada y la secuenciación del gen es normal se debe proceder a estudios específicos de deleción.
- Si la clínica es leve, siguiendo un patrón AD o clásica, sugestiva de un patrón AR, el gen *EDAR* se debe analizar en primer lugar.

## SEGUIMIENTO

### Evaluación al diagnóstico

Revisar la historia clínica y familiar.

Examen minucioso del afectado y otros posibles afectados o portadores en la familia.

En el niño afectado es importante realizar radiografía panorámica para valorar la afectación dental.

### Tratamiento de las manifestaciones clínicas

- Hipotricosis: desde fórmulas especiales y tratamientos específicos para el cuidado del pelo (ralo y áspero), hasta el uso de implantes o postizos.
- Hipohidrosis: hay que controlar adecuadamente las situaciones de hipertermia para minimizar las posibles consecuencias derivadas de la capacidad de sudoración disminuida. En temperaturas altas, los afectados tienen que tener acceso a líquidos frecuentes y ambiente fresco con aire acondicionado, o en situaciones de ejercicio, a chalecos refrigerantes y agua en spray. Esto debe ser conocido no sólo por la familia sino también por los educadores del niño para acondicionar todos sus ambientes cotidianos.
- Hipodoncia: el cuidado dental debe comenzar precozmente y realizarse cada 6-12 meses. En la medida que el cuidado sea adecuado se prevendrá la hipoplasia maxilar y la atrofia de las encías. En la infancia temprana a partir de los primeros años de vida, se recomiendan las prótesis dentales, que deben ser reemplazadas periódicamente. Posteriormente se sustituirán por prótesis dentales a partir de los siete años

de vida, que mantienen la función y la estética. El enfundado de las piezas cónicas también contribuirán a mejorar estos aspectos. Pueden ser necesarios tratamientos de ortodoncia.

- Seguimiento por Otorrinolaringología por el espesamiento de secreciones en nariz y oídos (tapones de cera frecuentes).
- Para la piel, tratamientos específicos para la piel seca y el eczema.
- Apoyo psicológico, si precisan.
- Asesoramiento genético en la edad reproductiva.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO

La DEH puede 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 molecu-

lar 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 **DEH 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.

## AGRADECIMIENTOS

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

---

## 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 *et al.* Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat.* 2007;28:703-9.

- Bayes M, Hartung AJ, Ezer S, Pispá J, Thesleff I, Srivastava AK *et al.* 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.
- 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, Gambee J, Bachinger HP, Ferguson B *et al.* Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:7218-23.
- 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.
- Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT *et al.* 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 *et al.* X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 1996;13:409-16.
- Muñoz F, Lestringant G, Sybert V, Frydman M, Alswaini A, Frossard PM *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.
- 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.

#### OTRAS FUENTES CONSULTADAS

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