

Estudio clínico y molecular en un escolar con displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X

Clinical and molecular study in a child with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia

Dr. Michele Callea^a, Prof. Izzet Yavuz^b, Dra. Gabriella Clarich^a y Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^c

RESUMEN

Las displasias ectodérmicas comprenden más de 200 entidades clínicamente distintivas, las cuales afectan, al menos, dos estructuras derivadas del ectodermo, que incluyen la piel, el pelo, las uñas, los dientes, las glándulas sudoríparas y sebáceas. La displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X es el tipo más frecuente y es causada por mutación del gen EDA, que codifica la ectodisplasina-A. Su frecuencia es menor de 1 en 100 000 individuos y se caracteriza clínicamente por presentar hipodondia, hipohidrosis, hipotricosis y alteraciones oculares. Se expone el caso de un escolar evaluado de forma multidisciplinaria con diagnóstico clínico y molecular de displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X con mutación tipo cambio de sentido c.1133C>T; p.T378M, en el gen EDA.

Palabras clave: displasia ectodérmica, displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X, EDA, c.1133C>T, p.T378M.

ABSTRACT

Ectodermal dysplasia encompasses more than 200 clinically distinct entities, which affect at least two structures derived from the ectoderm, including the skin, hair, nails, teeth, sweat glands, and sebaceous glands. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia is the most common type and is caused by mutation of the EDA gene that encodes Ectodysplasin-A. It occurs in less than 1 in 100 000 individuals and is clinically characterized by hypodontia, hypohidrosis, hypotrichosis, and eye disorders. We present a child evaluated in a multidisciplinary manner with clinical and molecular diagnosis of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia with type missense mutation c.1133C>T; p.T378M in EDA gene.

Key words: ectodermal dysplasia, X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, EDA, c.1133C>T, p.T378M.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e341>

- Instituto para la salud materna y del niño - IRCCS "Burlo Garofolo". Trieste, Italia.
- Departamento de Odontología Pediátrica. Facultad de Odontología. Universidad Dicle. Diyarbakir, Turquía.
- Unidad de Genética Médica, Departamento de Pediatría Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-4-2015

Aceptado: 20-5-2015

INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas comprenden más de 200 entidades clínicamente distintivas, las cuales afectan, al menos, dos estructuras derivadas del ectodermo, que incluyen la piel, el pelo, las uñas, los dientes, las glándulas sudoríparas y sebáceas. La displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al X (DEHLX; OMIM 305100)¹⁻³ es el tipo más habitual, con una frecuencia menor de 1 en 100 000 individuos y es causada por mutación del gen EDA, que codifica la ectodisplasina-A. Pueden presentar también patrones de herencia autosómica recesiva y dominante, los cuales son causados por mutaciones en los genes EDAR, que codifica el receptor de la ectodisplasina-A, y EDARADD, que codifica la proteína del dominio de muerte asociado al receptor de la ectodisplasina-A, respectivamente.¹ La DEHLX se caracteriza clínicamente por hipodondia, deformidad dental, hipohidrosis e hipotricosis. Además, presenta una variedad de manifestaciones oculares; la más común es la sequedad ocular debida a la escasa producción de lágrimas y a la ausencia de la glándula de Meibomio.^{1,2}

El gen EDA se encuentra localizado en Xq12-q13, con más de 200 mutaciones descritas hasta el momento. La identificación de la mutación confirma el diagnóstico; sin embargo, no se ha podido establecer una clara correlación genotipo-fenotipo.⁴

El patrón de herencia es recesivo ligado al X; las portadoras tienen un riesgo de 50% de tener hijos afectados. El 50% de las portadoras pueden manifestar alguna sintomatología.

Se presenta el caso de un escolar evaluado de forma multidisciplinaria con diagnóstico clínico y molecular de DEHLX con mutación conocida en el gen EDA.

CASO CLÍNICO

Escolar masculino de 9 años y 11 meses, conocido desde el mes de edad por presentar hipohidrosis, hipotricosis y, posteriormente,

alteración dental caracterizada por hipodoncia grave.

El padre tenía 24 años y la madre, 28 años en el momento de la concepción, y no eran consanguíneos. La madre presentaba hipodoncia, dientes en forma cónica, intolerancia al calor con sudoración solo en la parte posterior del cuerpo, estos dos últimos síntomas encontrados igualmente en la abuela materna del paciente (Figura 1).

Producto de primigesta, obtenido por vía vaginal a las 40 semanas sin complicaciones. Presentó vómitos en proyectil en los primeros días de vida y cianosis cuando se alimentaba.

Al momento del examen físico, tenía un peso de 42,4 kg (P 75), una talla de 133,8 cm (P 25), un índice de masa corporal de 23,6 kg/m² (P 90-95), una presión arterial de 90/60 mmHg. La piel estaba seca; tenía el pelo ralo; la región frontal era amplia; las cejas, escasas; y se apreció enrojecimiento facial y la punta nasal bulbosa (Figura 2). En la cavidad oral, se evidenció hipodoncia y halitosis. Presentó acantosis nigricans en los pliegues del cuello y de la axila. El tórax era simétrico y la auscultación cardiopulmonar fue normal. A nivel abdominal, había exceso de tejido adiposo y, en las extremidades, genu valgo.

Presentó astigmatismo mixto, ausencia de la glándula de Meibomio (Figura 2) y el fondo de ojo dentro de la normalidad.

En la audiometría, no se evidenció alteración.

En la radiografía panorámica, se mostraron los primeros incisivos maxilares permanentes derecho e izquierdo de forma cónica y los caninos maxilares permanentes derecho e izquierdo estaban afilados. En la región inferior, los caninos primarios presentaban un aspecto como el de los permanentes (Figura 3).

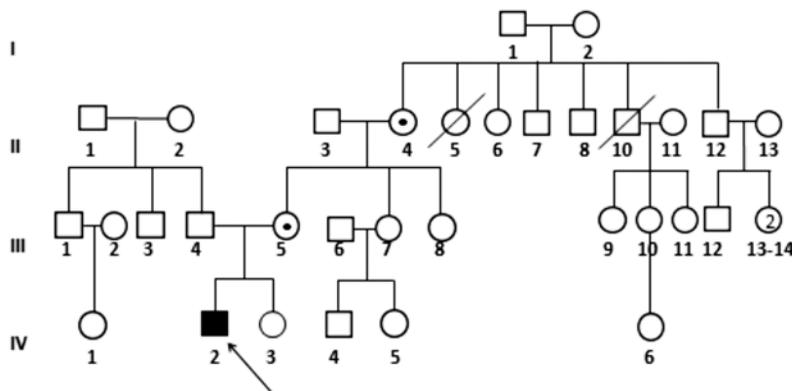
Los estudios de hematología y química sanguínea fueron normales.

El estudio genético se realizó mediante extracción del ADN de sangre periférica usando un kit comercial (QIAamp[®] DNA Mini Kit, Qiagen, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante; se cuantificó con el Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, Rockford, IL). Los exones y las secuencias intrónicas flanqueantes del gen EDA se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) según el protocolo Hot StartTaq ADN polimerasa (Qiagen, Alemania) y las reacciones se llevaron a cabo en un GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) termociclador (las secuencias de los cebadores estuvieron disponibles conforme a la petición).

FIGURA 2. Se aprecia pelo ralo y cejas escasas en la foto de la izquierda y ausencia de la glándula de Meibomio en la foto superior e inferior de la derecha



FIGURA 1. Genealogía en la que se muestra al paciente IV2, señalado con la flecha. La madre portadora III5 y la abuela materna II4, quien presenta algunos signos clínicos de la DEHLX



Los productos de la PCR fueron purificados (ExoSAP-IT®, Applied Biosystem, Foster City, CA, EE.UU.) y secuenciados utilizando el kit Cycle Sequencing BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) y el ABI PRISM 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.). Las variaciones de secuencias se describieron de acuerdo con las directrices publicadas por la Sociedad de Variación del Genoma Humano (<http://www.hgvs.org>) con la adenina del codón de iniciación ATG considerada como el primer nucleótido. Esta secuenciación identificó una mutación tipo cambio de sentido c.1133C>T; p.T378M, por transición de citosina por timina en posición 1133 del gen EDA, NM_001399.4, que produce un cambio del aminoácido treonina por metionina en posición 378 de la ectodisplasina-A, en hemicigosis en el paciente y en heterocigosis en su madre.

En su evolución clínica, el paciente presentó rinitis con secreción nasal de mal olor. Realizaba actividad física dos veces por semana sin presentar problemas en la regulación de la temperatura corporal, sin episodios de laringoespasmos, broncoespasmos y toleraba la tos durante la realización de los ejercicios. No presentaba cefaleas durante el verano; sin embargo, se podían evidenciar cuando estudiaba, de tipo pulsante, y mejoraban espontáneamente.

Recibía emolientes con regularidad y terapia humectante tópica en los globos oculares, que evidenciaban una mejoría, además de lavado nasal. Tenía pendiente la colocación de nuevas

prótesis dentales superior e inferior, y mantenía una adecuada higiene oral.

DISCUSIÓN

Mediante el Registro Internacional de Displasia Ectodérmica (RIDE), se ha comprendido aún mejor esta entidad, a través de la información aportada por los mismos pacientes. La DEHLX es la más común de las displasias ectodérmicas, diagnosticada en 223 de los 835 encuestados (141 masculinos y 82 femeninos). De estos, 96% presentaba, como mínimo, algún otro miembro en la familia afectado y 21%, como antecedente familiar, el fallecimiento de algún niño con manifestación del trastorno. La tríada clínica de la DEHLX constituida por hipohidrosis, hipotricosis e hipodoncia estuvo presente en 89%, 74% y 74%, respectivamente. Entre las complicaciones presentes, se incluyeron sinusitis recurrentes (en 49% en el sexo masculino y 52% en el femenino); congestión nasal con mal olor, que puede interferir en la alimentación (en 73% en el sexo masculino y 27% en el femenino); eccema (en 66% en el sexo masculino y 40% en el femenino); sibilancias (en 66% en el sexo masculino y 45% en el femenino); y voz ronca (en 67% en el sexo masculino y 23% en el femenino). Este registro destaca, además, las características que diferencian la DEHLX de las otras displasias ectodérmicas, entre las que se incluyen las ya comentadas muerte en la infancia, alteración en la alimentación asociada a la congestión nasal y alteraciones dentales. Estos resultados representan la mayor colección de datos y, a su vez, proporcionan una mayor información en el conocimiento de la historia natural de la DEHLX, orientación diagnóstica y tratamiento de los variados desafíos médicos.⁵

Los síntomas clínicos muestran variabilidad intra e interfamiliar. En los primeros años de vida, los pacientes afectados con DEHLX pueden presentar hipertermia e infecciones en las vías respiratorias, que pueden poner en riesgo su salud. Posteriormente, se evidencian alteraciones dentales graves, en la piel, oculares, que pueden condicionar, incluso, trastornos psicosociales.⁶

Los pacientes hemicigóticos afectados con DEHLX presentan la mayoría o todos los hallazgos clínicos típicos descritos. Por su parte, las portadoras heterocigotas manifiestan una forma de leve a moderada. Cerca de 30% de este último grupo no presenta manifestaciones clínicas, por lo que realizar el diagnóstico de estado portador en el sexo femenino puede

FIGURA 3. Radiografía panorámica evidencia hipodoncia grave



dificultarse. Por ende, realizar el estudio molecular en estos casos tiene importancia para diagnosticar los casos esporádicos, detectar las portadoras y facilitar el asesoramiento genético en las formas autosómicas en afectados masculinos que pueden ser clínicamente indistinguibles de la DEHLX.^{7,8} El paciente estudiado presenta los hallazgos clínicos sugestivos de la DEHLX, así como las complicaciones descritas. Igualmente, su madre manifiesta algunos signos más leves de la entidad e, incluso, su abuela materna; sin embargo, esta última no ha sido estudiada molecularmente.

En la actualidad, no existen terapias aprobadas en la DEHLX. En las dos últimas décadas, diversas investigaciones han aportado pruebas convincentes de que alteraciones en el gen EDA interrumpen la proteína codificada en los modelos animales (ratón y perro). La administración en un solo curso de una proteína de reemplazo de la ectodisplasina-A dio lugar a un mejoramiento permanente de las características fenotípicas, lo que proporcionó la primera esperanza de una terapia dirigida para el rescate y la corrección de este trastorno.⁹

A pesar de lo complejo que ha sido establecer la correlación genotipo-fenotipo, se ha demostrado, con respecto a la función de las glándulas sudoríparas y el pelo en prepúberes, que portadores de mutaciones hipomórficas en la ectodisplasina-A lograban producir, al menos, un poco de sudor y mostraban signos cutáneos menos graves que los pacientes con anhidrosis, que presentaban eccema periorbital y perioral o hiperpigmentación, hiperqueratosis regional y las características arrugas debajo de los ojos. Igualmente, existieron diferencias significativas en el número, diámetro y otras características del pelo entre el grupo con mutaciones hipomórficas y los pacientes con anhidrosis.⁶

El análisis estructural de la mutación presente en el paciente y la madre estudiada produce desestabilización de la estructura monomérica simple y puede invalidar de forma irreversible la propiedad de unión de la ectodisplasina-A. Como ya se hizo referencia, este gen presenta un amplio espectro de mutaciones y la descrita en este caso

se encuentra en el dominio similar a TNF, el cual ha sido documentado en otros estudios.^{4,7,10,11}

Se presentó un caso de DEHLX con diagnóstico clínico y molecular, en el que se encontró una mutación patogénica conocida en el gen EDA. Con esto se pueden ofrecer los cuidados médicos multidisciplinarios a los afectados, descartar el estado portador en las integrantes del sexo femenino de la familia y brindar un oportuno asesoramiento genético. ■

REFERENCIAS

1. Goodwin AF, Larson JR, Jones KB, Liberton DK, et al. Craniofacial morphometric analysis of individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2(5):422-9.
2. Callea M, Vinciguerra A, Willoughby CE, Deroma L, et al. Infantile bilateral glaucoma in a child with ectodermal dysplasia. *Ophthalmic Genet* 2013;34(1-2):58-60.
3. Itin PH. Ectodermal dysplasia: thoughts and practical concepts concerning disease classification - the role of functional pathways in the molecular genetic diagnosis. *Dermatology* 2013;226(2):111-4.
4. Callea M, Nieminen P, Willoughby CE, Clarich G, et al. A novel INDEL mutation in the EDA gene resulting in a distinct X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia phenotype in an Italian family. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Epub 2014 Sep 30.
5. Fete M, Hermann J, Behrens J, Huttner KM. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED): clinical and diagnostic insights from an international patient registry. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2437-42.
6. Burger K, Schneider AT, Wohlfart S, Kieseewetter F, et al. Genotype-phenotype correlation in boys with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2424-32.
7. Vincent MC, Biancalana V, Ginisty D, Mandel JL, et al. Mutational spectrum of the ED1 gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2001;9(5):355-63.
8. Cammarata-Scalisi F, Da Silva G, Piquero-Casals J. Displasia ectodérmica hipohidrotica. *Piel (Barc)* 2007;22(5):233-7.
9. Huttner K. Future developments in XLHED treatment approaches. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2433-6.
10. Conte C, Gambardella S, Bulli C, Rinaldi F, et al. Screening of EDA1 gene in X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia using DHPLC: identification of 14 novel mutations in Italian patients. *Genet Test* 2008;12(3):437-42.
11. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, et al. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodisplasina-A. *J Biol Chem* 2001;276(22):18819-27.