



Ictiosis hereditarias

J. Mazereeuw-Hautier

Las ictiosis hereditarias son un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por la presencia de escamas/hiperqueratosis en todo el cuerpo, a menudo asociadas con la inflamación de la piel. Las ictiosis son enfermedades monogénicas, con más de 50 genes identificados hasta la fecha. La clasificación se basa en la presentación clínica y separa las formas sindrómicas de las no sindrómicas (incluyendo formas comunes, como la ictiosis vulgar y la ictiosis ligada al X, y formas más infrecuentes, como la ictiosis autosómica recesiva y la ictiosis queratinopática). Existen otros síntomas y complicaciones como la hipohidrosis, la intolerancia al calor, el prurito, el dolor, la disminución de la motricidad fina, sordera de transmisión, anomalías oftalmológicas como el ectropión, la deficiencia de vitamina D y el aumento del riesgo de infecciones de la piel. En general, la enfermedad tiene un fuerte impacto en la calidad de vida y necesita tratamiento a largo plazo. Este último es sintomático y se basa en tratamientos tópicos (emolientes y queratolíticos) y, a veces, retinoides orales.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Ictiosis; Emolientes; Retinoides

Plan

■ Introducción	1
■ Aspectos fisiopatológicos	1
■ Caso particular del período neonatal	2
■ Clasificación y características de las diferentes formas de ictiosis	3
Ictiosis no sindrómicas	3
Ictiosis sindrómicas	7
■ Pronóstico y complicaciones (después del período neonatal)	9
■ Proceso diagnóstico	9
■ Tratamiento	11
Caso particular del período neonatal	11
Tratamiento tópico	11
Tratamiento sistémico	11
Tratamiento psicosocial	12
Tratamiento de las complicaciones	12
Tratamientos específicos de algunas formas de ictiosis	12
■ Tratamientos futuros	12

■ Introducción

Las ictiosis son un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas de la queratinización, caracterizadas desde el punto de vista clínico por la presencia de escamas en la superficie de la piel. Según la clasificación establecida por un consenso de expertos, las ictiosis deben clasificarse según el aspecto clínico de la piel y subdividirse en dos grupos principales: ictiosis no sindrómicas e

ictiosis sindrómicas, en las que existen anomalías extracutáneas potencialmente graves (por ejemplo, neurológicas, oftalmológicas, etc.) (Cuadro 1)^[1]. Aparecen desde el nacimiento o en la primera infancia y, por lo general, persisten a lo largo de toda la vida.

Aparte de las formas comunes (ictiosis vulgar y formas clínicas muy leves de ictiosis ligada al X), las ictiosis hereditarias son enfermedades raras cuya prevalencia en Francia se ha estimado recientemente en unos 13,3/1.000.000, es decir, unos 890 pacientes^[2].

Dependiendo de la forma de ictiosis, existen escamas de distinta intensidad y aspecto, así como la presencia inconstante de otras anomalías cutáneas (por ejemplo, eritrodermia, engrosamiento de la piel).

■ Aspectos fisiopatológicos

Las ictiosis son enfermedades monogénicas cuya transmisión es más a menudo autosómica recesiva, más raramente autosómica dominante o ligada al X (recesiva o dominante)^[3]. La considerable expansión de la investigación en genética molecular en las últimas décadas ha permitido identificar el sustrato genético de muchas formas de ictiosis (más de 50 genes), y se descubren regularmente nuevos genes. Estos genes tienen en común que codifican proteínas implicadas en la cornificación o regulación de la descamación. La cornificación es el último paso en la diferenciación epidérmica. Se caracteriza por profundos cambios morfológicos y bioquímicos que dan lugar a la formación de una capa córnea extremadamente sólida, resistente, impermeable e hidratada, responsable de la función de barrera «multifuncional» (mecánica, química, fotoprotectora, antimicrobiana) esencial para el

Cuadro 1.
Clasificación de las ictiosis hereditarias.

Ictiosis no sindrómicas	Ictiosis comunes	Ictiosis vulgar Ictiosis recesiva ligada al X no sindrómica	
	Ictiosis congénita autosómica recesiva (ICAR)	Subtipos mayores	Ictiosis laminar Eritrodermia ictiosiforme congénita Ictiosis arlequín Ictiosis del área del traje de baño Bebé colodión con curación/mejora espontánea Bebé colodión acral con curación espontánea
		Subtipos menores	
	Ictiosis epidermolíticas	Subtipos mayores Subtipos menores	Ictiosis epidermolítica Ictiosis epidermolítica superficial Ictiosis epidermolítica anular Ictiosis de Curth-Macklin Nevo epidermolítico
Ictiosis sindrómicas	Otras formas	Queratodermia por loricina Eritroqueratodermia variable Enfermedad descamativa de la piel Ictiosis en confeti (eritrodermia ictiosiforme congénita reticular) Queratosis lineal-ictiosis congénita-queratodermia esclerosante (síndrome KCLICK)	
	Síndromes de transmisión dominante ligada al X	Ictiosis sindrómica ligada al X Ictiosis folicular-atricuía-fotofobia Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle	
	Síndrome de transmisión autosómica	Con anomalías pilosas predominantes	Síndrome de Netherton Síndrome ictiosis-hipotricosis Ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante Tricotodistrofia Síndrome de Sjögren-Larsson Síndrome de Refsum Síndrome MEDNIK Síndrome de Gaucher tipo II Deficiencia múltiple de sulfatasa Síndrome CEDNIK (disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis, queratodermia palmoplantar)
		Con anomalías neurológicas predominantes Con evolución letal	Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis)
		Con otros signos asociados	Síndrome KID Enfermedad de almacenamiento de lípidos neutros (síndrome de Dorfman-Chanarin) Síndrome ictiosis-prematuridad

organismo. La descamación permite la eliminación de los corneocitos más superficiales y el mantenimiento de un grosor constante de la capa córnea. Este proceso, que depende de la degradación de los desmosomas de la capa córnea (corneodesmosomas) por proteasas específicas, está finamente regulado. La interrupción de una de las vías de cornificación o descamación conduce a un defecto en la permeabilidad epidérmica y resulta en una respuesta homeostática para reparar este defecto de barrera [4]. Esta respuesta incluye, en particular, la activación de la síntesis de lípidos, la hiperproliferación de queratinocitos y, a veces, la inflamación.

■ **Caso particular del período neonatal**

La mayoría de las ictiosis comienzan al nacer. La piel puede presentarse como eritrodermia, bebé colodión, feto arlequín, lesiones ampollas en la ictiosis epidermolítica o como unto sebáceo espeso en el síndrome de ictiosis y prematuridad. El término bebé colodión se refiere a un estado neonatal caracterizado por un recién nacido envuelto en una membrana rígida, estirada y apregaminada similar a una

película de colodión seca [5]. Esta membrana es responsable de un aspecto facial característico que combina un ectropión (eversión de los párpados que interfiere con su cierre), un eclabión (eversión de los labios) y orejas enroscadas (Fig. 1). Los dedos tienen un aspecto típico de guantes. La piel es rígida al tacto y los movimientos del bebé son limitados. Existen formas parciales de bebé colodión en las que la membrana apergaminaada permanece limitada a las extremidades. En el caso del feto arlequín, las anomalías son mayores, incluso gravísimas. El niño está cubierto por una hiperqueratosis en forma de «caparazón» rígido y agrietado (Fig. 2). La histología de la piel tiene poco valor diagnóstico en esta etapa y el aspecto no es específico de la genodermatosis subyacente. El bebé colodión y el feto arlequín corresponden a estados de transición que evolucionan en pocas semanas hacia la ictiosis, cuya forma puede ser variable después de la descamación de la membrana colodión.

En el período neonatal, el bebé colodión y el feto arlequín se ven amenazados por complicaciones que pueden comprometer el pronóstico vital (Cuadro 2). A largo plazo, el pronóstico depende de la gravedad de la forma de ictiosis subyacente. Sólo una minoría de ellos progresa a una dermatosis muy leve («bebé colodión con curación/mejora espontánea»). Las otras evolucionarán hacia ictiosis de formas variables, por lo general graves, de tipo ictiosis congénita autosómica recesiva (ICAR) (Cuadro 3).

En cuanto al diagnóstico diferencial, cabe señalar que se puede observar un aspecto similar al colodión en las ictiosis ligadas al X en el período neonatal. La dermatopatía restrictiva, un síndrome de acinesia fetal generalizada

en el contexto de un retraso importante del crecimiento intrauterino, es otro diagnóstico diferencial del bebé colodión. También se ha reportado un aspecto de bebé colodión que se resuelve de forma espontánea en un niño nacido de una madre que tomaba infliximab durante el embarazo.

■ Clasificación y características de las diferentes formas de ictiosis

Las distintas formas de ictiosis se presentan en el Cuadro 1 [1].

Ictiosis no sindrómicas

Ictiosis comunes

Ictiosis vulgar

- Prevalencia: uno de cada 300, es la ictiosis más frecuente.
- Transmisión: autosómica dominante.
- Gen implicado: filagrina.
- Edad de aparición: primera infancia.
- Aspecto de la piel: escamas blancas y finas que no afectan a la cara ni a los grandes pliegues, y predominan en la cara anterior de las piernas (Fig. 2). Un signo clínico muy sugerente es la hiperlinealidad palmar (Fig. 3). Hay



Figura 1. Bebé colodión: aspecto facial característico que combina ectropión (eversión de los párpados que impide su cierre), eclabión (eversión de los labios) y orejas enroscadas.



Figura 2. Ictiosis vulgar: lesiones en las piernas con escamas finas y blancas.

Cuadro 2.

Principales complicaciones del bebé colodión y del feto arlequín.

Trastornos hidroelectrolíticos		
Trastornos de la termorregulación		
Malnutrición, pérdida de peso (problema de succión)		
Infecciones	Cutáneas	Bacterias (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Klebsiella</i>)
	Sistémicas	Hongos (<i>Candida albicans</i>)
		Toxicidad percutánea (debido a la deficiencia de la barrera epidérmica)
		Neumonía y trastornos de la ventilación
		Compresión mecánica debido a bandas distales constrictivas, isquemia distal
		Conjuntivitis, queratitis
		Obstrucción del conducto auditivo externo
		Fallecimiento (poco frecuente en los países desarrollados)

Cuadro 3.

Bebé colodión y feto arlequín: estado final y gen implicado.

Clasificación	Estado final	Gen o genes implicados
Ictiosis no sindrómicas	Ictiosis laminar	<i>TGM1, ABCA12, ALOX12B, NIPAL4, SDR9C7, PNPLA1, SULT2B1</i>
	Eritrodermia ictiosiforme congénita	<i>ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, TGM1, CYP4F22, NIPAL4, PNPLA1, CERS3, SULT2B1</i>
	Bebé colodión con mejora/curación espontánea	<i>TGM1, ALOX12B, ALOXE3, CYP4F22</i>
	Ictiosis en el área del traje de baño	<i>TGM1</i>
	Ictiosis recesiva ligada al X	<i>STS</i>
Ictiosis sindrómicas	Enfermedad por almacenamiento de lípidos neutros (síndrome de Dorfman-Chanarin)	<i>ABHD5</i>
	Tricotiodistrofia	<i>ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA, c7orf11/TTDN1</i>
	Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle	<i>EBP</i>
	Queratodermia por loricina	<i>LOR</i>
	Síndrome artrogriposis-disfunción renal-colestasis (ARC)	<i>VPS33B</i>
	Queratosis lineal-ictiosis congénita-queratodermia esclerosante (síndrome KLICK)	<i>POMP</i>
Otras enfermedades metabólicas	Déficit de holocarboxilasa sintetasa	<i>HLCS</i>
	Enfermedad de Gaucher de tipo 2	<i>GBA</i>
	Hipotiroidismo congénito	<i>DUOX2, PAX8, SLC5A5, TG, TPO, TSHB, TSHR</i>
Feto arlequín		
Ictiosis	Ictiosis arlequín	<i>ABCA12</i>
No sindrómica		

**Figura 3.** Ictiosis vulgar: hiperlinealidad palmar.

un aumento en invierno y una mejora en verano. Por lo general, se trata de una ictiosis leve.

- Histología: hiperqueratosis, ausencia o reducción de la capa granulosa.
- Otros síntomas específicos: atopia frecuente. Puede haber queratosis pilosa asociada.

Ictiosis recesiva ligada al X (no sindrómica) (forma sindrómica, cf infra)

- Prevalencia: uno de cada 2.000-10.000 varones.
- Transmisión: recesiva ligada al X (sólo afecta a los varones).
- Gen implicado: *STS*. Las mutaciones causan una deficiencia de la enzima esteroide sulfatasa que conduce a una acumulación de sulfato de colesterol responsable de la ictiosis por retención. Existe una prueba de diagnóstico rápido en forma de determinación sérica de la actividad de la esteroide sulfatasa (disminución significativa de la actividad).
- Edad de aparición: al contrario de lo que se cree, la piel puede ser anormal desde el nacimiento. Sin embargo, el aspecto clásico sólo se observa durante la infancia.
- Aspecto de la piel: escamas anchas, poligonales, gruesas y oscuras (antes conocidas como «ictiosis negra»)

**Figura 4.** Ictiosis ligada al X: escamas anchas, poligonales, gruesas y oscuras que dan un aspecto «sucio».

(Fig. 4), que dan un aspecto «sucio». Normalmente se preservan los grandes pliegues, así como la cara.

- Histología: hiperqueratosis sin reducción de la capa granulosa.
- Otros síntomas específicos: presentes en caso de delección de genes contiguos (en este caso, se trata de una ictiosis sindrómica recesiva relacionada al X). Cabe señalar que las madres vector no tienen signos cutáneos, pero sí una disminución de la concentración enzimática de esteroide sulfatasa. Pueden tener una tasa más alta de lo normal de complicaciones obstétricas (parto prolongado).

Ictiosis congénita autosómica recesiva

Se trata de un grupo de ictiosis con una prevalencia de aproximadamente uno de cada 150.000. Como su nombre indica, la transmisión es autosómica recesiva. Estas ICAR se dividen en tres subtipos principales: ictiosis laminar (la más frecuente de las ICAR: uno de cada 200.000), eritrodermia ictiosiforme congénita (uno de cada 500.000) e ictiosis arlequín. Existen formas límite entre la ictiosis laminar y la eritrodermia ictiosiforme congénita. También



Figura 5. Ictiosis laminar: escamas grandes y gruesas de color grisáceo en todo el cuerpo y la cara.



Figura 6. Eritrodermia ictiosiforme congénita: enrojecimiento difuso y escamas finas.

hay tres subtipos menores: ictiosis del área del traje de baño, bebé colodión con curación/mejora espontánea y el bebé colodión acral con curación espontánea (cf infra).

Ictiosis laminar y eritrodermia ictiosiforme congénita

- Genes implicados: las mutaciones se han descrito en los siguientes genes: *ABCA12*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *CERS3*, *CYP4F22*, *NIPAL4*, *TGM1*, *PNPLA1*, *SDR9C7*, *SULT2B1*, *LIPN*. Estos genes codifican proteínas, enzimas y lípidos implicados en la formación de la capa córnea o en el metabolismo lipídico.
- Edad de inicio: al nacer, los recién nacidos se presentan en forma de bebé colodión o de eritrodermia.
- Aspecto de la piel: en la ictiosis laminar, el aspecto final de la piel consiste en grandes escamas oscuras y gruesas en todo el cuerpo (Fig. 5). Hay formas más leves y sin eritrodermia. Por el contrario, en la eritrodermia ictiosiforme, las escamas son finas y hay eritrodermia (Fig. 6). Sin embargo, debe entenderse que la ictiosis laminar y la eritrodermia ictiosiforme representan los dos extremos del mismo espectro, con muchos pacientes con fenotipos intermedios que pueden ser difíciles de clasificar en uno u otro grupo. Además, el aspecto de la piel (y en particular de la eritrodermia) puede variar durante la vida y con los tratamientos, en particular sis-



Figura 7. Ictiosis laminar del área del traje de baño: las escamas alcanzan zonas calientes como los pliegues y el tronco.

témicos (acitretina). Por lo general, el aspecto de la piel varía según las regiones del cuerpo (las zonas expuestas a la luz, como el rostro, suelen ser más eritematosas). La ictiosis sindrómica también puede ser clínicamente similar a la ictiosis laminar.

- Histología: los signos histológicos no son específicos (hiperqueratosis proliferativa).
- Otros síntomas específicos: ninguno.

Ictiosis arlequín

Es una forma infrecuente y grave de ICAR [6].

- Genes implicados: la ictiosis arlequín está causada por mutaciones en el gen *ABCA12* que codifica un transportador de lípidos. La mayoría de las mutaciones conducen a una pérdida de la función de *ABCA12*.
- Edad de aparición: feto arlequín al nacer.
- Aspecto de la piel y síntomas asociados: eritrodermia ictiosiforme muy intensa con queratodermia palmoplantar, retraso del crecimiento y baja estatura, deformidad de orejas y dedos, alopecia cicatricial.
- Histología: es inespecífica. En microscopia electrónica se observa una gran anomalía de los cuerpos laminares.
- Otros síntomas específicos: ninguno.

Ictiosis laminar del área del traje de baño [7]

Es una forma excepcional de ICAR. Al nacer, es un bebé colodión. El aspecto posterior es el de una ictiosis laminar (escamas grandes y oscuras sin eritrodermia) que tiene la particularidad de preservar los miembros (excepto los pliegues) y la cara. En efecto, las lesiones se localizan sólo en las zonas «calientes» del cuerpo (Fig. 7). Esta ictiosis laminar se debe a mutaciones específicas sensibles al calor en el gen *TGM1* (que codifica la transglutaminasa 1). En las zonas afectadas (zonas cálidas), la actividad de las enzimas disminuye de forma significativa en comparación con las zonas no afectadas (más frías).

Bebé colodión con curación/mejora espontánea

Esta forma de ICAR es muy poco común, con unos 30 casos reportados en las publicaciones. Se caracteriza por un aspecto de bebé colodión al nacer. Luego, en la mayoría de los casos, el niño desarrolla un estado escamoso leve (Fig. 8). Esta forma de ictiosis se debe a mutaciones en los genes *TGM1*, *ALOX3*, *ALOX12* o *CYP4F22*.

Bebé colodión acral con curación espontánea

Esta forma extremadamente rara de ICAR (menos de 10 casos reportados) se caracteriza por la presencia al nacer de una membrana colodión sólo presente en las extremidades (Fig. 9). En un caso, se encontraron mutaciones del gen *TGM1*.



Figura 8. Bebé colodión con curación/mejora espontánea: evolución hacia una ictiosis leve con escamas finas.



Figura 9. Bebé colodión acral con curación espontánea: al nacer, la aparición de una membrana apergaminada sólo en las extremidades evolucionará hacia la curación.

Ictiosis epidermolíticas (queratinopáticas) [8]

Se eligió este término por el aspecto microscópico característico que se observa en estas ictiosis, que son secundarias a las mutaciones en las queratinas. El subtipo principal es la ictiosis epidermolítica (antigua terminología: ictiosis ampollosa).

- Prevalencia: uno de cada 900.000.
- Transmisión: autosómica dominante.
- Genes implicados: *KRT1* (codifica la queratina 1), *KRT10* (codifica la queratina 10), *KRT2* (codifica la queratina 2).
- Edad de aparición: desde el nacimiento.
- Aspecto de la piel: al nacer, el niño presenta una fragilidad cutánea responsable de la formación de ampollas/erosiones sobre un fondo de eritrodermia (Fig. 10). Luego esta fragilidad disminuirá y aparecerá la hiperqueratosis, en forma de hiperqueratosis no homogénea, a menudo gruesa, de color marrón o grisáceo, difusa pero sin afectar a la cara (Fig. 11). La presencia de queratodermia palmoplantar se puede observar en formas secundarias a las mutaciones de *KRT1*; es agrietada y particularmente dolorosa. Las formas relacionadas con *KRT2* tienen una presentación clínica más moderada.
- Histología: hiperqueratosis epidermolítica con degeneración granulosa de las capas suprabasales de la epidermis debido a la condensación perinuclear de los tonofilamentos, compuestos por filamentos intermedios de queratina.
- Otros síntomas específicos: ninguno.

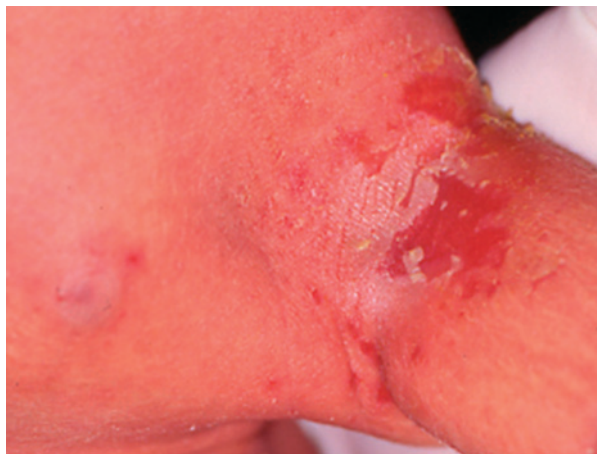


Figura 10. Ictiosis epidermolítica: descamación en período neonatal sobre un fondo de eritrodermia.



Figura 11. Ictiosis epidermolítica en la infancia o en la edad adulta: lesiones hiperqueratósicas gruesas.



Figura 12. Queratodermia por loricina: queratodermia palmoplantar punctata con constricciones digitales (seudo-Ainhum).

Existen otros subtipos de ictiosis epidermolítica: epidermolítica superficial, epidermolítica anular, nevoide (nevo epidermolítico) e ictiosis de Curth-Macklin.

Otras formas de ictiosis no sindrómica

Están representadas por las siguientes afecciones.

Queratodermia por loricina

El gen responsable es *LOR* y la transmisión es autosómica dominante.

Las lesiones pueden ser generalizadas o localizadas; se asemejan a las de la eritroqueratodermia. Cuando están localizadas, el signo más evocador, pero inconstante, es la presencia de una queratodermia palmoplantar punctata con constricciones digitales (seudo-Ainhum) (Fig. 12).



Figura 13. Eritroqueratodermia: lesiones eritematosas y queratósicas muy bien limitadas, fijas o migratorias, simétricas, más bien en las zonas de extensión.



Figura 14. Síndrome de descamación de la piel, inflamatoria de tipo B: descamación superficial y lesiones eritematosas.

Eritroqueratodermia

Las lesiones aparecen temprano en la vida o al nacer. Los pacientes tienen lesiones eritematosas y queratósicas muy limitadas, fijas o migratorias, simétricas, más bien en las áreas de extensión (Fig. 13). Puede haber una queratodermia palmoplantar. Los genes implicados son los siguientes: *GJB3*, *GJB4* y *GJA1* (codifican las conexinas 31, 30.3 y 43), *ELOVL4* (anomalías neurológicas asociadas) y *KDSR*. La transmisión es más a menudo autosómica dominante, excepto para *KDSR* (autosómica recesiva).

Síndrome de descamación de la piel

Este término incluye varias formas de ictiosis caracterizadas por descamación superficial y continua. La transmisión es autosómica recesiva. Hay una forma acral localizada (debido a mutaciones en la transglutaminasa 5) y dos formas generalizadas: la forma no inflamatoria (tipo A) y la forma inflamatoria (tipo B) [9] (Fig. 14). En esta última, también hay manifestaciones atópicas e inmunoglobulinas E (IgE) elevadas. Esta forma es secundaria a mutaciones del gen *CDSN* (que codifica la corneodesmosina). En esta forma, existe una prueba de diagnóstico rápido en forma de detección de la falta de expresión cutánea de la corneodesmosina por inmunohistoquímica. El gen de la filagrina 2 acaba de identificarse como asociado con la forma de tipo A [10].

Ictiosis en confeti (sinónimo: eritrodermia ictiosiforme congénita reticular)

Es de transmisión autosómica dominante. Hay muy pocos casos descritos. El aspecto es característico, con la aparición a lo largo de la vida, sobre un fondo de eritrodermia, de áreas «normales» en confeti (áreas redondas y

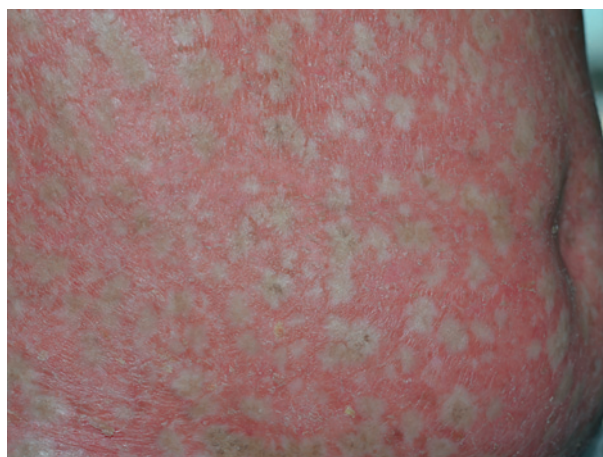


Figura 15. Ictiosis en confeti: lesiones blancas redondeadas sobre un fondo eritematosos.



Figura 16. Síndrome KLINK: zonas lineales hiperqueratósicas.

blancas) (Fig. 15). Este aspecto se debe a una reversión de las mutaciones de *KRT10* (que codifica la queratina 10) en algunas partes de la piel [11].

Queratosis lineal con ictiosis congénita y queratodermia esclerosante (síndrome KLINK)

El aspecto clínico es fácilmente reconocible, con la presencia de áreas lineales hiperqueratósicas, en particular en las fosas poplíteas y los codos (Fig. 16), así como queratodermia con áreas de estricción de los dedos (Fig. 17). Esta forma de ictiosis se debe a una mutación en el gen *POMP*. La transmisión es autosómica recesiva.

Ictiosis sindrómicas

Síndromes de transmisión dominante ligada al X

Ictiosis sindrómica ligada al X

En este caso, se trata de un síndrome de gen contiguo con anomalías asociadas, que pueden incluir nistagmo, estrabismo, fotofobia, hipogonadismo, anosmia, retraso mental, etc.

Ictiosis folicular-atrquia-fotofobia (gen MBTPS2)

Es una forma rara de ictiosis caracterizada por la tríada ictiosis folicular, alopecia y fotofobia. Estas anomalías están presentes desde el nacimiento. Los pacientes también pueden tener baja estatura, déficit intelectual y convulsiones en los primeros años de vida.



Figura 17. Síndrome KLIK: hiperqueratosis palmar con áreas de estricción.

Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle (gen *EBP*)

Este síndrome presenta anomalías cutáneas, esqueléticas y oculares que tienen la particularidad de estar dispuestas a lo largo de las líneas de Blaschko. Al nacer, el niño tiene lesiones sistematizadas, en forma de eritrodermia ictiosiforme. Este aspecto desaparecerá durante los primeros 3-6 meses, con lesiones atróficas e hiperpigmentación postinflamatoria de la piel. La transmisión es dominante ligada al X, y la enfermedad sólo se observa en niñas. El gen *EBP* mutado codifica una enzima implicada en la biosíntesis del colesterol.

Síndromes de transmisión autosómica

Estos síndromes se clasifican según el predominio del daño orgánico. Todos estos síndromes se transmiten en modo autosómico recesivo, excepto el síndrome KID (*keratitis, ichthyosis, deafness*), en el que la transmisión es autosómica dominante.

Síndromes con anomalías pilosas predominantes

Síndrome de Netherton.

- Prevalencia: uno de cada 1.250.000 (parece ser la forma sindrómica más común).
- Gen implicado: mutaciones en el gen *SPINK5* que codifica un inhibidor de la proteasa serina (LEKTI) implicado en la barrera cutánea. Existe una prueba de diagnóstico rápido por inmunohistoquímica en la biopsia de piel utilizando un anticuerpo dirigido contra LEKTI (sin marcación) [12].
- Edad de inicio: desde el nacimiento, en forma de eritrodermia.
- Aspecto de la piel: eritrodermia con descamación de las extremidades o del cuerpo que a veces adquiere un aspecto de ictiosis lineal circunfleja (Fig. 18).
- Otros síntomas específicos: manifestaciones atópicas que explican por qué a veces se hace un diagnóstico erróneo de «dermatitis atópica». Alteraciones en las pruebas de laboratorio como eosinofilia y aumento de IgE. En estudio microscópico, anomalía pilosa con pelo ralo y quebradizo que por lo general aparece alrededor del primer año de vida y tiene un aspecto de «bambú» (trichorrhexis invaginata).

Síndrome de ictiosis-hipotricosis (gen *ST14*). Esta forma de ictiosis comienza al nacer. El aspecto de la piel es similar al de la ictiosis laminar. Se asocia con hipotricosis marcada sin pestañas ni cejas, que puede mejorar con la edad.



Figura 18. Síndrome de Netherton: afección cutánea característica en forma de ictiosis lineal circunfleja.

Ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante (gen *CLDN1*). Comienza al nacer o poco después. La ictiosis es moderada y está asociada a la colangitis esclerosante.

Tricotiodistrofia (sinónimos: síndromes BIDS, IBDS o PIBIDS).

- Genes implicados: *ERCC2/XPD*, *ERCC3/XPB*, *GTF2H5/TTDA*, *MPLKIP/TTDN1*, *GTF2E2/TF2E2*, *RNF113A*.
- Edad de aparición: a partir del nacimiento, a veces en forma de bebé colodión.
- Aspecto de la piel: ictiosis, que no suele ser muy marcada, a veces descrita erróneamente como «ictiosis vulgar».
- Síntomas asociados: anomalías pilosas y extracutáneas diversas. Alopecia con pelo áspero, quebradizo y ralo. En microscopio de luz polarizada, se pueden observar desde el nacimiento cabellos de aspecto atigrado (alternando regularmente bandas oscuras y claras). El diagnóstico de certeza de la anomalía pilosa se basa en el análisis del cabello en cromatografía (deficiencia de aminoácidos azufrados). Otras alteraciones incluyen: anomalías faciales, distrofia ungueal, retraso del crecimiento, retraso mental, fotosensibilidad, cataratas, microcefalia, etc.

Síndromes con anomalías neurológicas predominantes

Síndromes de Sjögren-Larsson.

- Gen implicado: gen *ALDH3A2*.
- Edad de aparición: al nacimiento.
- Aspecto de la piel: ictiosis de intensidad moderada con mayor frecuencia; eritrodermia variable; tendencia a la hiperqueratosis, sobre todo en la zona periumbilical; prurito intenso.
- Síntomas asociados: asociación con anomalías neurológicas como tetraplejía espástica y retraso mental, que se presentan en etapas tempranas (primero o segundo año de vida).

Síndrome de Refsum (gen *PHYH/PEX7*). Este síndrome es secundario a la acumulación de ácido fitánico en los tejidos. La ictiosis comienza tardíamente en la segunda década. Ésta es una forma moderada que puede confundirse clínicamente con una ictiosis vulgar porque no es muy grave. Se asocia a anomalías extracutáneas de aparición tardía, en particular oftalmológicas (retinitis pigmentaria) y neurológicas (ataxia cerebelosa y polineuropatía periférica). Existe una prueba diagnóstica sencilla: la determinación de ácido fitánico en suero.



Figura 19. Síndrome KID: queratodermia palmar con aspecto de cuero.



Figura 20. Síndrome KID: facies envejecida.

Síndrome MEDNIK (gen *AP1S1*). Este síndrome se caracteriza por retraso mental, enteropatía, sordera, neuropatía periférica, ictiosis y queratodermia.

Síndromes con evolución letal

- Síndrome de Gaucher tipo II (gen *GBA*).
- Deficiencia múltiple de sulfatasas (gen *SUMF1*).
- Síndrome CEDNIK (disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis, queratodermia palmoplantar) (gen *SNAP29*).
- Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis) (gen *VPS33B*).

Síndromes con otros signos asociados

Síndrome KID.

- Gen implicado: gen *GJB2* o *GJB6* que codifica las conexinas, constituyentes de las uniones intercelulares de tipo GAP.
- Edad de aparición: a partir del nacimiento o en los primeros meses de vida.
- Aspecto de la piel: existencia de signos constantes, piel gruesa, queratodermia palmoplantar con aspecto de cuero áspero (Fig. 19), lesiones eritematosas verrugosas y facies envejecida (Fig. 20), y signos inconstantes como lesiones hiperqueratósicas o quistes epidérmicos. Los fenómenos de sobreinfección son muy frecuentes y muy limitantes [13].
- Síntomas asociados: «K»: queratitis, «I»: ictiosis, «D»: sordera. También debe tenerse en cuenta que los pacientes son más propensos a desarrollar carcinomas espinoecelulares alrededor de los 30-40 años de edad, sobre todo en las extremidades. Los carcinomas de la mucosa oral han sido raramente reportados.



Figura 21. Síndrome de ictiosis y prematuridad: afección cutánea característica al nacer con aspecto de unto sebáceo blanco y espeso.

Enfermedad de almacenamiento de lípidos neutros (síndrome de Chanarin-Dorfman) (gen *ABHD5*) [14]. Es un síndrome secundario a una acumulación de lípidos intracelulares (anomalía del metabolismo de los triglicéridos). La ictiosis es de leve a moderada y de aspecto variable, con o sin eritrodermia. El niño puede nacer con aspecto de bebé colodión. Aparición en la infancia de anomalías hepáticas, musculares, oftalmológicas, retraso ponderoestatural, baja estatura y sordera. Existe una prueba diagnóstica sencilla: la detección de gránulos de lípidos en los neutrófilos. También hay anomalías en las pruebas de función hepática y las enzimas musculares.

Síndrome de ictiosis y prematuridad (gen *SLC27A4*). La presentación clínica del síndrome de ictiosis y prematuridad es estereotipada. Hay un hidramnios durante el embarazo (tercer trimestre), responsable del parto prematuro. El niño al nacer presenta dificultad respiratoria aguda secundaria a la aspiración de detritos epidérmicos (aspecto de «bola de nieve» en la ecografía). Al nacer, la lesión cutánea es característica, con aspecto de unto sebáceo blanco y grueso (Fig. 21). La evolución suele ser favorable en los años siguientes, con piel normal o con ictiosis muy moderada.

■ Pronóstico y complicaciones (después del período neonatal)

La ictiosis es una enfermedad crónica, pero los pacientes presentan períodos de exacerbación, la mayoría de las veces sin factores desencadenantes claramente identificados. Los casos raros de ictiosis (por ejemplo, algunas ICAR debidas a mutaciones de lipooxigenasas) pueden mejorar de forma significativa a lo largo de la vida. La esperanza de vida también es normal (excepto en algunas formas sindrómicas en las que el pronóstico depende de las anomalías asociadas). Existen muchas complicaciones de la enfermedad; las principales se detallan en el Cuadro 4.

■ Proceso diagnóstico

El diagnóstico de ictiosis se basa en la exploración física y no necesita ninguna otra prueba complementaria. Cabe señalar que la biopsia de piel estándar no suele determinar el tipo de ictiosis porque los signos histológicos son en general inespecíficos (hiperqueratosis proliferativa). Por el contrario, el diagnóstico de la forma de ictiosis se basa en un enfoque especializado y preciso [15], que incluye anamnesis minuciosa con búsqueda de antecedentes familiares o de consanguinidad y exploración física (aspecto de la piel y búsqueda de otros signos cutáneos o extracutáneos).

Existen algunas pruebas de diagnóstico rápido:

Cuadro 4.

Principales complicaciones de las ictiosis y su tratamiento.

Tipo de complicaciones	Principales complicaciones	Principios de tratamiento
Oftalmológicas	Ictiosis de los párpados, escamas en las pestañas Pérdida de pestañas y cejas Ectropión y lagofthalmos → riesgo de queratitis, o incluso perforación corneal Entropión Disfunción de las glándulas de Meibomio Epífora, fotofobia, pérdida de visión	Controles oftalmológicos regulares (1/mes a 1/año) Lubricantes (cada 15 min a 1/día) Ectropión: lubricantes, masajes, otros tópicos (N-acetilcisteína, tazaroteno), retinoides orales, inyecciones de ácido hialurónico, cirugía
ORL	Escamas en los conductos → sordera de transmisión Otitis externa	Evaluaciones auditivas regulares en niños (/6 meses antes de los 6 años de edad) Extracción de escamas del conducto auditivo externo (gotas o aspiración) (1-3 veces al año)
Signos funcionales	Prurito Dolor (grietas, ampollas, piel inflamada)	Optimización del cuidado de la piel Antihistamínicos en general poco eficaces Alivio del dolor si es necesario
Infecciosas	Colonización bacteriana (→ mal olor) Infecciones bacterianas de la piel Infecciones micóticas de la piel Infecciones virales de la piel	Baños Antisépticos Muestras en caso de sospecha de infección Antibióticos tópicos o sistémicos (dependiendo de la extensión) en caso de infección bacteriana Agentes antimicóticos tópicos o sistémicos (dependiendo de la extensión) en caso de infección micótica Antivirales sistémicos en caso de infección viral
Metabólicas	Retraso de crecimiento (aumento de la renovación epidérmica, inflamación de la piel, pérdidas de proteínas y calorías) Déficit de 25-OHD ₃	Vigilancia del crecimiento (cada 3-6 meses) en niños Consulta pediátrica en caso de retraso del crecimiento Apoyo nutricional, incluso considerar la hormona de crecimiento Determinación de 25-OHD ₃ (1-2/año dependiendo de los factores de riesgo) En caso de deficiencias graves: pruebas de laboratorio y evaluación radiológica adicional Suplementos en caso de déficit
Faneras	Escamas del cuero cabelludo Alopecia Distrofia ungueal	Cuidados tópicos
Movilidad	Movilidad limitada debido al engrosamiento de la piel, queratodermia palmoplantar Limitación de la motricidad fina	Optimización del tratamiento tópico Considerar el tratamiento sistémico Kinesiterapia a considerar
Calidad de vida/vida diaria	Alteración de la calidad de vida: aspecto muy antiestético, dolor, prurito Tiempo dedicado al cuidado de la piel, al lavado de la ropa, a la limpieza (escamas, grasa de las cremas). Muchas restricciones: deporte, ocio, piscina, ropa Vida escolar, vida social (rechazo)	Apoyo psicológico Apoyo social Educación terapéutica Proyecto de acogida individualizada en la escuela o incluso proyecto de escolarización personalizada
Otras	Hipohidrosis Intolerancia (o incluso incomodidad) al calor	0

ORL: otorrinolaringología.

- análisis de sangre:
 - búsqueda de eosinofilia e hiper-IgE en el síndrome de Netherton,
 - búsqueda de gránulos de lípidos en polimorfonucleares neutrófilos en la ictiosis sindrómica de tipo enfermedad de almacenamiento de lípidos neutros,
 - determinación sérica de esteroide sulfatasa en la ictiosis ligada al X,
 - determinación sérica de ácido fitánico en el síndrome de Refsum,
 - elevación de las enzimas hepáticas o musculares en algunas ictiosis sindrómicas;
- inspección del cabello con luz óptica y polarizada:
 - cabello atigrado en la tricotiodistrofia,
 - trichorrhhexis invaginata en el síndrome de Netherton;



- pruebas de diagnóstico rápido que se realizarán en la biopsia de piel. Estas pruebas están disponibles en algunos centros especializados o laboratorios de investigación. Son el estudio de la expresión y/o actividad de la transglutaminasa I (*TGM1*) (ICAR), *LEKTI* (síndrome de Netherton), corneodesmosina (síndrome de descamación de la piel).

La confirmación de la forma de ictiosis se basa en un análisis molecular para identificar el gen implicado. Este análisis molecular debe guiarse por los resultados de la exploración física y, si es posible, por las pruebas rápidas. En la práctica, hasta la fecha, el análisis molecular sólo se lleva a cabo en centros especializados o laboratorios de investigación. Esta investigación puede llevarse a cabo utilizando la técnica de Sanger «gen por gen» o, cada vez con mayor frecuencia, utilizando técnicas más modernas como la secuenciación de ácido desoxirribonucleico (ADN) de alto rendimiento, que permite analizar de forma simultánea un panel de varios genes.

El diagnóstico etiológico, cuando sea posible, es importante para establecer el pronóstico (anomalías asociadas, mejora de ciertas formas). También proporciona asesoramiento genético adecuado e informa a la familia del riesgo de recurrencia en caso de un nuevo embarazo. Este riesgo depende de la forma de transmisión. El caso muy particular del mosaico germinal también debe mencionarse, sobre todo en las formas autosómicas dominantes o ligadas al X. En este caso, el análisis genético realizado en la sangre (o incluso en otros tejidos) puede ser negativo en una persona afectada.

El diagnóstico prenatal debe discutirse en las formas graves; se basa en el análisis del ADN fetal después de amniocentesis o, mejor, biopsia de corion. Cabe señalar que la ecografía prenatal, en manos de un profesional con experiencia, puede mostrar anomalías morfológicas al final del embarazo en caso de bebé colodión o de feto arlequín (ectropión, eclabión, flexo o polihidramnios asociados a un aspecto de nieve del líquido amniótico).

El diagnóstico etiológico también permite avanzar en la investigación, mejorando la comprensión de la enfermedad. Así mismo, será importante en el futuro conocer el gen implicado en las posibles terapias dirigidas.

■ Tratamiento

El tratamiento es sintomático y se basa en tratamientos tópicos (emolientes y queratolíticos) y retinoides orales [3, 16, 17].

Caso particular del período neonatal

El tratamiento del período neonatal (bebé colodión, feto arlequín, eritrodermia) se describe en el Cuadro 5 [18, 19].

Tratamiento tópico

Baños

Son habitualmente utilizados por los pacientes; otros prefieren ducharse. Se pueden usar aditivos (aceites de baño, glicerolado de almidón). En la ictiosis con escamas gruesas, se puede lograr una eliminación suave de las escamas con un guante.

Emolientes

Son la base del tratamiento y ayudan a reducir las escamas, las molestias cutáneas, el prurito y el aspecto de la piel. Muchos emolientes están disponibles en el mercado (glicerol 15%/parafina líquida 2%/vaselina 8% y preparaciones magistrales como, por ejemplo, glicerolado de almidón 20 g, *lipolotion excipial* csp 200 g o urea 40 g, *cold cream codexial* csp 200 g).

Cuadro 5.

Manejo en período neonatal.

Hospitalización en unidad de cuidados intensivos neonatales
Atención multidisciplinaria
Incubadora (humedad > 60%), con monitorización de la temperatura corporal, peso, altura, equilibrio hidroelectrolítico
Apoyo nutricional: evaluación periódica, nutrición enteral si es necesario
Cuidados tópicos: baños si es posible, emolientes neutros oclusivos 3-8 veces al día, contraindicaciones de agentes activos (sobre todo ácido salicílico), antisépticos en lesiones erosivas, antifúngicos en lesiones maceradas
Control de infecciones: vigilancia, precauciones higiénicas estándar, muestreo bacteriológico regular, sin antibioticoterapia profiláctica
Ojos y oídos: evaluaciones regulares, colirios, extirpación de las escamas del conducto auditivo externo
Bandas constrictivas: masajes, cirugía en caso de isquemia
Retinoides orales: no sistemáticos, a discutir en el caso del feto arlequín
Procedimientos invasivos: hay que minimizarlos
Dolor: evaluación regular, analgésicos
Apoyo psicológico, fomentar la relación madre-hijo

Para mejorar el cumplimiento, la elección del emoliente también debe basarse en la formulación, la textura y la aceptabilidad del paciente.

Queratolíticos

Los queratolíticos permiten una mejor eliminación de las escamas, pero a veces a expensas de la irritación. Los siguientes ingredientes activos tienen propiedades queratolíticas: urea ($\geq 10\%$), alfa-hidroxiácidos (5-12%), propilenglicol ($> 20\%$), ácido salicílico ($> 2\%$). Los retinoides tópicos también son queratolíticos. Todos los queratolíticos deben evitarse en niños pequeños (contraindicación estricta del ácido salicílico antes de los 2 años [20], no se recomienda la urea antes de 1 año excepto en áreas restringidas). Debe tenerse en cuenta que los queratolíticos suelen ser mal tolerados en la piel inflamada y en las zonas sensibles (cara y pliegues).

Curaciones termales

Pueden mejorar el estado de la piel de los pacientes combinando baños y emolientes, a veces aplicados de forma envolvente [21].

Tratamiento sistémico

La introducción de un retinoide oral debe considerarse cuando los tratamientos tópicos son insuficientemente eficaces o demasiado restrictivos para el paciente. El profesional debe tener experiencia en este tipo de prescripción. Hay tres retinoides orales disponibles hasta la fecha: isotretinoína, alitretinoína y acitretina [22]. Esta última es la más utilizada y tiene autorización de comercialización en esta indicación. Está especialmente indicada en formas con escamas gruesas/hiperqueratosis. Se debe comenzar con una dosis baja y luego aumentar dependiendo de la tolerabilidad y la eficacia. La dosis varía de paciente a paciente; la mayoría no requiere más de 0,5 mg/kg por día. Se recomiendan dosis más bajas en formas inflamatorias o ictiosis queratinopáticas. Los retinoides se pueden prescribir para los niños. La isotretinoína y la alitretinoína deben considerarse en mujeres en edad fértil (período sin embarazo más corto que con acitretina, para el cual el período es de 3 años). La relación riesgo/beneficio es favorable, pero es necesario realizar una evaluación preterapéutica y una vigilancia. Las reacciones adversas son bien conocidas

e incluyen en particular anomalías cutaneomucosas, así como alteración de las pruebas de laboratorio de los lípidos y del hepatograma.

Tratamiento psicosocial

Es muy importante por la alteración de la calidad de vida y el coste de la enfermedad, en particular de los emolientes [23]. El apoyo en la escuela también es a veces necesario. Los centros de referencia/competencia y las asociaciones de pacientes son muy útiles para la implementación de estos enfoques psicosociales.

Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento se presenta en el Cuadro 4. Incluye en particular el tratamiento de las complicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, la carencia de vitamina D, las infecciones cutáneas y los trastornos del crecimiento.

Tratamientos específicos de algunas formas de ictiosis

Caso particular del síndrome de Netherton

Los corticoides tópicos pueden aplicarse en las zonas eczematosas, pero sólo durante períodos cortos y áreas limitadas, lo mismo que los inhibidores de la calcineurina [24]. No hay datos suficientes sobre otros tratamientos que podrían reducir la inflamación: fototerapia, inmunosupresores, inmunoglobulinas intravenosas, antifactor de necrosis tumoral alfa.

Caso particular del síndrome de Sjögren-Larsson

El zileutón (inhibidor de la 5-lipooxigenasa) permite una mejoría del prurito en este síndrome, pero por desgracia no tiene ningún efecto sobre las manifestaciones neurológicas.

Caso particular del síndrome de Refsum

Dado que el origen del ácido fitánico es exclusivamente dietético, debe establecerse una dieta para que los pacientes reduzcan los alimentos ricos en ácido fitánico (incluidos el pescado y la carne).

■ Tratamientos futuros

En un futuro próximo podrían surgir nuevas perspectivas terapéuticas. Éstas podrían ser terapias dirigidas a las

anomalías implicadas (lipídicas [25] u otras), o fármacos dirigidos a la inflamación [26].



■ Bibliografía

- [1] Oji V, Tadani G, Akiyama M, Bardon CB, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;**63**:607–41.
- [2] Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, Henner S, Chiavérini C, Maza A, et al. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. *Orphanet J Rare Dis* 2014;**9**:1.
- [3] Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018;**19**:51–66.
- [4] Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders. *Clin Dermatol* 2012;**30**:311–22.
- [5] Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Corset I, Leclerc-Mercier S, Jonca N, Bodemer C. The collodion baby. *Ann Dermatol Venereol* 2016;**143**:225–9.
- [6] Rajpoot S, Moss C, Mellerio J. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011;**147**:681–6.
- [7] Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, Aufenvenne K, Walker T, et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet* 2006;**15**:3083–97.
- [8] Hotz A, Oji V, Bourrat E, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Betz RC, et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of KRT1, KRT2 and KRT10 mutations in keratinopathic ichthyosis. *Acta Derm Venereol* 2016;**96**:473–8.
- [9] Oji V, Eckl KM, Aufenvenne K, Nätebus M, Tarinski T, Ackermann K, et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet* 2010;**87**:274–81.
- [10] Mohamad J, Sarig O, Godsel LM, Peled A, Malchin N, Bochner R, et al. Filaggrin 2 deficiency results in abnormal cell-cell adhesion in the cornified cell layers and causes peeling skin syndrome type A. *J Invest Dermatol* 2018;**138**:1736–43.
- [11] Suzuki S, Nomura T, Miyauchi T, Takeda M, Nakamura H, Shinkuma S, et al. Revertant mosaicism in ichthyosis with confetti caused by a frameshift mutation in KRT1. *J Invest Dermatol* 2016;**136**:2093–5.
- [12] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;**25**:141–2.
- [13] Mazereeuw-Hautier J, Bitoun E, Chevrant-Breton J, Man SY, Bodemer C, Prins C, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: disease expression and spectrum of connexin 26 (GJB2) mutations in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;**156**:1015–9.
- [14] Bruno C, Bertini E, Di Rocco M, Cassandrini D, Ruffa G, De Toni T, et al. Clinical and genetic characterization of Chanarin-Dorfman syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;**369**:1125–8.
- [15] Mazereeuw-Hautier J, Bodemer C. Diagnostic étiologique des ichtyoses. *Ann Dermatol Venereol* 2009;**136**:916–22.
- [16] Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care: Part One. *Br J Dermatol* 2018, <https://doi.org/10.1111/bjd.17203> [Epub ahead of print].
- [17] Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care: Part Two. *Br J Dermatol* 2018, <https://doi.org/10.1111/bjd.16882> [Epub ahead of print].
- [18] Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, et al. Improved management of harlequin ichthyosis with advances in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2017;**139**:e20161003.

“Puntos esenciales

- Grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas raras con un trastorno de la barrera cutánea.
- Escamas en la superficie de la piel, a veces inflamación de la piel, otras anomalías clínicas variables.
- Clasificación basada en el aspecto de la piel, con dos grupos principales: formas sindrómicas y no sindrómicas.
- Enfermedad invalidante con muchas complicaciones.
- Diagnóstico etiológico basado en la exploración física, pruebas de laboratorio y análisis molecular.
- Tratamiento sintomático que es tanto tópico como sistémico; tratamiento psicosocial.

- [19] Rubio-Gomez GA, Weinstein M, Pope E. Development of a disease severity score for newborns with collodion membrane. *J Am Acad Dermatol* 2014;**70**:506–11.
- [20] Germann R, Schindera I, Kuch M. Life threatening salicylate poisoning caused by percutaneous absorption in severe ichthyosis vulgaris. *Hautarzt* 1996;**47**:624–7.
- [21] Bodemer C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Boralevi F, Barbarot S, Bessis D, et al. Short- and medium-term efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis. *Br J Dermatol* 2011;**165**:1087–94.
- [22] Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;**162**:952–63.
- [23] Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, Bursztejn AC, Maruani A, Chiaverini C, et al. Burden of inherited ichthyosis: a French national survey. *Acta Derm Venereol* 2015;**95**:326–8.
- [24] Allen A, Siegfried E, Silverman R. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001;**137**:747–50.
- [25] Kiritsi D, Schauer F, Wölfl U. Targeting epidermal lipids for treatment of Mendelian disorders of cornification. *Orphanet J Rare Dis* 2014;**9**:33.
- [26] Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Esaki H, Oliva M, Huynh TN, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:152–65.

J. Mazereeuw-Hautier, Professeur des Universités, praticien hospitalier (Mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr).

Service de dermatologie, Centre de référence des maladies rares de la peau, CHU Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse cedex 09, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Mazereeuw-Hautier J. Ictiosis hereditarias. EMC - Dermatología 2019;53(3):1-13 [Artículo E – 98-195-A-10].

Disponibles en www.em-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos/ Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Auto-evaluación



Caso clínico