

Ictiosis sindrómicas

Syndromic ichthyosis

Mención especial Premio Aarón Kaminsky 2015

Lucila Morita¹, Bruno Ferrari¹, Paula Boggio¹, Keith Choate², Rong Hua Hu², Margarita Larralde^{1,3}

RESUMEN

Las ictiosis hereditarias son un grupo de desórdenes mendelianos, con manifestaciones clínicas y alteraciones genéticas heterogéneas caracterizadas por la presencia de escamas y/o hiperqueratosis. Las ictiosis sindrómicas son aquellas en las que el defecto genético se manifiesta en la piel y también en otros órganos. Presentamos 7 pacientes con ictiosis sindrómicas: un síndrome IFAP (ictiosis folicular, atriquia, fotofobia), un síndrome de Conradi-Hünemann-Happle (CHH), dos

síndromes de Netherton (SN), dos síndromes de Sjögren-Larsson (SSL) y un síndrome KID (queratitis, ictiosis, sordera). Se analizan las características clínicas y diagnósticas de nuestros pacientes.

Palabras clave: ictiosis, ictiosis sindrómicas, síndrome de Conradi-Hünemann-Happle, síndrome KID, síndrome de Netherton, síndrome de Sjögren-Larsson, síndrome IFAP.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 19-26

ABSTRACT

Inherited ichthyosis are a group of clinical and genetic heterogeneous disorders characterized by the presence of scales, hyperkeratosis or both. In syndromic ichthyosis, the genetic defect involves the skin and other organs. We present 7 patients with syndromic ichthyosis: a case of IFAP syndrome (ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia), a case of Conradi-Hünemann-Happle (CHH) syndrome, two cases of Netherton syndrome, two cases of Sjögren-Larsson syndrome

and a case of KID syndrome (keratitis, ichthyosis and deafness). We analyze the diagnostic and clinical features of our patients.

Key words: Conradi-Hünemann-Happle syndrome, ichthyosis, IFAP syndrome, KID syndrome, Netherton syndrome, syndromic ichthyosis, Sjögren-Larsson syndrome.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 19-26

¹ Sección Dermatología Pediátrica, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Dermatología, Genética y Patología, Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, Estados Unidos

³ Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, CABA, Argentina

Contacto del autor: Lucila Morita

E-mail: lucilamorita@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 09/10/15

Fecha de trabajo aceptado: 11/03/16

Conflictos de interés: autores declaran que no existen conflictos de interés

INTRODUCCIÓN

El término “ictiosis” fue introducido por primera vez por Williams en 1808; deriva de la palabra griega “*ichtys*” que significa “pez”, y hace alusión a las escamas cutáneas características de la mayoría de estos cuadros. Las ictiosis hereditarias forman parte de un grupo de trastornos mendelianos de la cornificación extremadamente heterogénea, tanto en sus aspectos etiológico como clínico, que se presentan con escamas y/o hiperqueratosis y que afectan todo o casi todo el tegumento¹. Actualmente las ictiosis hereditarias se dividen en

dos grupos: no sindrómicas (la expresión fenotípica del defecto genético subyacente se expresa solamente en la piel) y sindrómicas (la alteración genética causal afecta a la piel y otros órganos)¹. Las ictiosis sindrómicas se clasifican, acorde al patrón de herencia, en síndromes de ictiosis ligados al X y síndromes de ictiosis autosómicos¹. Dentro de estos últimos, en función de las anormalidades asociadas preponderantes, se consideran cuatro subgrupos: 1) con trastornos del pelo; 2) con trastornos neurológicos; 3) con enfermedades de curso fatal; y 4) con otros signos (Tabla 1)¹.

Presentamos una serie de casos de 7 pacientes con diagnóstico de ictiosis sindrómicas evaluadas entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2014. Analizamos sus características clínicas y diagnósticas.

Ictiosis sindrómicas
Ligadas al X
Ictiosis recesiva ligada al X (presentación sindrómica)
Síndrome IFAP
Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle
Autosómicas
1. Con trastornos del pelo
Síndrome de Netherton
Síndrome ictiosis-hipotricosis
Síndrome de ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante
Tricotodistrofia
2. Con trastornos neurológicos
Síndrome de Sjögren-Larsson
Síndrome de Refsum (neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo 4)
Síndrome MEDNIC
3. Con enfermedades de curso fatal
Síndrome de Gaucher tipo 2
Déficit múltiple de sulfatasas
Síndrome CEDNIK
Síndrome ARC
4. Con otros signos asociados
Síndrome KID
Síndrome de Chanarin-Dorfman
Síndrome ictiosis-prematuridad
TABLA 1: Clasificación de ictiosis sindrómicas.

Serie de casos

Se presentan 7 pacientes con ictiosis sindrómicas, 4 varones y 3 mujeres. Los diagnósticos etiológicos fueron: un caso de síndrome IFAP, un síndrome de CHH, dos SN, dos SSL y un síndrome KID. Las edades al momento del diagnóstico oscilaron entre el nacimiento y los 5 años. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes familiares. Tres de ellos tuvieron manifestaciones neonatales: el caso de IFAP fue un bebé colodión de pretérmino, uno de los SN presentó una eritrodermia neonatal y uno de los pacientes con SSL también nació de pretérmino. Las manifestaciones clínicas cutáneas fueron diversas de acuerdo a cada entidad, asociando en cada caso compromiso extracutáneo variable de faneras, auditivo, esquelético, oftalmológico, neurológico y de otros órganos (Tabla 2). A 4 pacientes se les efectuó el estudio genético que confirmó el diagnóstico (IFAP, KID, SSL y SN). En el caso de IFAP se halló una mutación genética no comunicada previamente (MBTPS2 E11 HOMOZYGOUS c.1433 C>A, p.478 A>D). Como tratamiento, en todos los casos se indicaron medidas sintomáticas y los pacientes tuvieron seguimiento interdisciplinario. Los datos clínicos y estudio genético del caso 4 (SN) han sido publicados en la literatura con anterioridad².

COMENTARIO

El síndrome IFAP es una enfermedad rara, caracterizada por la tríada de alopecia universal, fotofobia severa y pápulas foliculares³. Por lo general, es de herencia autosómica recesiva ligada al X⁴⁻⁷. La pérdida de función del gen MBTPS2, esencial para la homeostasis del colesterol, causa la enfermedad^{6,8}. Las pápulas foliculares queratósicas espinulosas se distribuyen en forma simétrica en el cuero cabelludo y a lo largo de las superficies extensoras de las extremidades³. El 40% de los pacientes presenta, además, a nivel cutáneo, placas psoriasiformes, queilitis, hipohidrosis, distrofia ungueal, atopia y en casos raros queratodermia^{3,7}. La alopecia es no cicatrizal y congénita³ (Foto 1). La fotofobia puede ser congénita o desarrollarse luego y se debe a defectos corneales: erosiones, úlceras, cicatrices y neovascularización⁴. Son frecuentes la miopía y la ceguera^{3,4}. Nuestro paciente presentó la tríada clásica y dos manifestaciones infrecuentes como el eritema periungueal y la queratodermia plantar inflamatoria difusa. En esta entidad se ha descrito la ocurrencia de retardo mental, convulsiones e hipotonía, que se explican por alteraciones anatómicas del SNC^{3,4,7}, las que no se presentaron en este niño. Otros hallazgos son asma, reacciones alérgicas, infecciones recurrentes

Continúa en la página 23

Caso	Tipo de ictiosis	Sexo	Edad al diagnóstico	Antecedentes neonatales	Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones extracutáneas	Histopatología de piel	Estudio genético	Tratamiento Manifestaciones extracutáneas
1	IFAP	M	18 meses	Pretérmino de bajo peso; bebé colodión; hipotiroidismo congénito	Queratosis folicular (cuero cabelludo, orejas, mejillas); hiperqueratosis de codos, rodillas y plantar difusa; eritema periungular	Alopecia generalizada congénita; baja talla; fotofobia; queratitis; neovascularización corneal; dismorfia facial disgeusia	Ictiosis folicular	Mutación de <i>MBTPS2</i> : E11 homozygous c. 1433 C>A, p.478 A>D	Levotiroxina; lubricación ocular
2	CHH	F	1 día	No	Descamación fina generalizada; placas eritematosas con descamación con aspecto "de plumas", lineales, con distribución <i>blaschkoide</i>	No	Ortohiperqueratosis lamina-da y tapones foliculares queratósicos que contienen calcificaciones distróficas	No realizado	Ninguno
3	SN	F	4 años	No	Ictiosis lineal cricunfleja en tronco y miembros; eritema facial; eritrodermia exfoliativa; lesiones símil dermatitis atópica; prurito intenso	Cabello frágil, escaso y de lento crecimiento; tricoscopia: tricorrexis invaginata; infecciones cutáneas y de VAS recidivantes	No realizada	No realizado	Antibioticoterapia apropiada

TABLA 2: Diagnóstico etiológico, datos epidemiológicos, hallazgos principales clínicos (cutáneos y extracutáneos), histopatológicos, genético-moleculares y terapéutica implementada de esta serie casos de ictiosis síndrómicas.

Abreviaturas: IFAP: síndrome de ictiosis folicular, atriquia y fotofobia; CHH: síndrome de Conradi-Hünemann-Happle; SN: síndrome de Netherton; SSL: síndrome de Sjögren-Larsson; KID: síndrome de queratitis, ictiosis y sordera; M: masculino; F: femenino; VAS: vías aéreas superiores; MMII: miembros inferiores.

Continúa en la página 22

Caso	Tipo de ictiosis	Sexo	Edad al diagnóstico	Antecedentes neonatales	Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones extracutáneas	Histopatología de piel	Estudio genético	Tratamiento Manifestaciones extracutáneas
4	SN	M	5 años	Eritrodermia neonatal; deshidratación y desnutrición a los 6 meses	Ictiosis lineal circunfleja; eritema facial; eritrodermia exfoliativa; lesiones simil dermatitis atópica; prurito severo	Cabello seco, escaso y quebradizo; alopecia de cejas; tricoscopia: tricorrexis invaginada; infecciones cutáneas y de VAS recidivantes	Hiperqueratosis, acantosis y agranulosis	Mutación de <i>SPINK 5</i> : 2212 A→G + 1	Antibioticoterapia apropiada
5	SSL	F	3 años	Pretérmino	Hiperqueratosis y descamación fina generalizadas; queratodermia; eritema en mejillas, pliegues de cuello y codos; prurito intenso; piel amarillenta	Alopecia por rascado; rigidez articular; estrabismo; hiper e hipotonía; espasticidad; limitación motilidad activa y pasiva; retardo madurativo a predominio motor	No realizada	Mutación de <i>ALDH3A2</i>	Valvas en MMII; baclofeno; carnitina
6	SSL (Foto 5 c y d)	M	2 años	No	Descamación fina generalizada; prurito intenso	Alopecia por rascado; rigidez articular; espasticidad	No realizada	No realizado	Dieta libre de omega-3
7	KID (Foto 6)	M	11 meses	No	Hiperqueratosis pabellón auricular, nariz, rodillas y palmoplantar	Alopecia de cabello, cejas y pestañas; hipoacusia neurosensorial bilateral severa; blefaritis crónica; pliegues cutáneos hipertróficos plantares	No realizada	Cariotipo: normal. Mutación de <i>GJB2</i> : e1rs2893 1594 het c. 148 G/A, p.410 D>N	Implante coclear

TABLA 2: Diagnóstico etiológico, datos epidemiológicos, hallazgos principales clínicos (cutáneos y extracutáneos), histopatológicos, genético-moleculares y terapéutica implementada de esta serie casos de ictiosis sindrómicas.

Abreviaturas: IFAP: síndrome de ictiosis folicular, atriquia y fotofobia; CHH: síndrome de Conradi-Hünemann-Happle; SN: síndrome de Netherton; SSL: síndrome de Sjögren-Larsson; KID: síndrome de queratitis, ictiosis y sordera; M: masculino; F: femenino; VAS: vías aéreas superiores; MMII: miembros inferiores.

y enteropatía⁷⁻⁸. También se pueden observar baja estatura y dismorfismo facial como en nuestro caso⁷⁻⁸. La histopatología de las lesiones cutáneas es inespecífica^{3,7}. En nuestro paciente se halló una nueva mutación no comunicada (MBTPS2 E11 HOMOZYGOUS c.1433 C>A, p.478 A>D), que junto con las características clínicas nos permitió arribar al diagnóstico. El tratamiento de la ictiosis folicular se basa en emolientes con urea, corticoides locales y retinoides tópicos u orales^{3,4}. La fotofobia y las convulsiones pueden mejorar de manera espontánea⁴, aunque a veces requieren antiepilépticos³. La sobrevida es variable^{3,7}. Las alteraciones oftalmológicas sin tratamiento pueden determinar la pérdida de la visión⁷.

El síndrome de CHH o condrodisplasia punctata dominante ligada al X o tipo II es un mosaicismo del cromosoma X con manifestaciones cutáneas, esqueléticas y oculares^{9,10,11}. Se produce por la mutación del gen de la proteína de unión al emopamil (PUE)^{9,11}, que cataliza los pasos finales de la biosíntesis del colesterol¹⁰. La depleción de éste lleva a una respuesta defectuosa a las proteínas hedgehog, que participan en la morfogénesis¹⁰. Los pacientes afectados pueden nacer como bebé colodión y evolucionar a una eritrodermia ictiosiforme que se resuelve en el primer año de vida^{10,11}. Las lesiones características son placas con escamas adherentes con "aspecto de plumas", que siguen las líneas de Blaschko¹⁰⁻¹² (Foto 2). Posteriormente se observan remolinos de atrofodermia folicular, con hipo o hiperpigmentación, que otorgan un aspecto de piel de naranja¹¹⁻¹³. En el cuero cabelludo se observa alopecia cicatrizal parcheada, signo cutáneo más prevalente luego de la infancia^{10,11}. Las uñas muestran platoniquia y onicosquisis¹⁰. Es típica la condrodisplasia punctata, que son calcificaciones punteadas de las epífisis de huesos largos y vértebras, que determinan un acortamiento asimétrico de los miembros, talla baja, anomalías craneofaciales, malformaciones vertebrales y displasia de caderas^{10,11}. Ésta desaparece luego del primer año de vida¹⁰. Las cataratas son congénitas en el 66% de los pacientes¹⁰. Es posible observar microftalmia, glaucoma, atrofia de retina y del nervio óptico¹¹. El intelecto es normal¹³. El análisis de colesterol plasmático y sus precursores, así como el de la PUE son sensibles y específicos para el diagnóstico^{10,12}. En la biopsia de piel de estos pacientes se observa ortohiperqueratosis laminada y tapones foliculares queratósicos que contienen calcificaciones distróficas que se ponen de manifiesto sobre todo con la tinción de Von Kossa¹¹ (Foto 3). Las manifestaciones clínicas cutáneas de nuestra paciente fueron típicas y permitieron el diagnóstico junto con los

hallazgos histológicos característicos, a pesar de no tener condrodisplasia punctata ni compromiso ocular. Las lesiones cutáneas mejorarían con lovastatina y colesterol tópicos^{14,15}.

El SN es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente caracterizada por una dermatosis ictiosiforme, trastornos inmunológicos y alteraciones del tallo piloso¹. Se debe a la mutación del gen SPINK5^{1,2}. Comienza al nacimiento o poco después con eritrodermia y descamación inespecíficas^{1,2}. Luego desarrollan placas eritematosas policíclicas o serpinginosas con variaciones progresivas de forma y tamaño y un doble borde descamativo que reciben el nombre de ictiosis linear circunfleja y son características de la enfermedad^{1,2} (Fotos 4 a y b). La atopía es común, lo que lleva a frecuentes errores diagnósticos¹. El pelo es frágil, escaso y de crecimiento lento¹. La tricorrexia invaginada o pelo en caña de bambú consiste en fracturas transversales del tallo piloso con invaginación de la parte distal en la proximal y es patognomónica de este cuadro, pero difícil de hallar^{1,2,16} (Fotos 4 c y d). Los pelos quebrados, a nivel de la invaginación, se observan con una apariencia de fósforo o *golf tee* en la dermatoscopia^{2,15,16}. Pueden haber también otras alteraciones del tallo piloso como *pili torti*, tricorrexia nodosa y *moniletrix* que mejoran espontáneamente con la edad¹. El retardo del crecimiento es habitual¹⁵. Los pacientes afectados tienen niveles elevados de inmunoglobulina (Ig)E e hipereosinofilia². El diagnóstico es clínico y se confirma con la tricoscopia y el estudio genético^{1,2}. Nuestros dos casos presentaron ictiosis linear circunfleja, lesiones similar dermatitis atópica y tricorrexia invaginada. En el caso 4 se confirmó la mutación del gen SPINK 5, 2212 A→G + 1². Como tratamiento se indican queratolíticos, esteroides tópicos y retinoides¹.

Las complicaciones neonatales son frecuentes e incluyen alteraciones del medio interno, del desarrollo y la termorregulación¹. También se observan infecciones respiratorias y sepsis². El caso 4 de nuestra serie presentó eritrodermia neonatal y deshidratación y desnutrición a los 6 meses de vida. Ambos pacientes tuvieron reiteradas infecciones cutáneas y de las vías aéreas superiores². La incidencia de neoplasias cutáneas está aumentada¹.

El SSL es un desorden neurocutáneo raro¹⁷. Se caracteriza por la tríada de ictiosis, espasticidad y retardo mental¹⁸. Se debe a la actividad deficiente de la enzima aldehído-dehidrogenasa grasa (FALDH), determinada por la mutación del gen ALDH3A2¹⁷⁻¹⁹. La herencia es autosómica recesiva¹⁸. La ictiosis está presente desde el nacimiento, con hiperqueratosis flexural y umbilical, respeto de la región centrofacial y prurito moderado a

severo^{18,19}. Puede existir hipohidrosis¹⁸. Los pacientes suelen ser prematuros y sufrir distrofia muscular, diplejía o tetraplejía espástica^{18,20}. La espasticidad aparece antes de los 3 años y es más severa en los miembros inferiores¹⁷(Foto 5). Luego de la pubertad no hay progreso de las manifestaciones neurológicas¹⁷. En el 70% de los casos el coeficiente intelectual es menor a 50¹⁹. Los dos pacientes que evaluamos con SSL presentaron espasticidad. Uno asoció, además, retraso madurativo a predominio motor. Los puntos brillantes en la mácula son patognomónicos¹⁷. El dosaje de la FALDH, las concentraciones urinarias de leucotrienos y el estudio genético son útiles para el diagnóstico¹⁸. En el caso 5 el diagnóstico se confirmó con la detección de una mutación en el gen ALDH3A2. El tratamiento es de soporte. Se indican humectación, queratolíticos y retinoides. La reducción de la ingesta grasa y el aumento del consumo de ácidos grasos insaturados mejoran la ictiosis y el prurito¹⁸. Si éste es severo se indica el inhibidor de la síntesis de leucotrienos zileuton¹⁸. El tratamiento neurológico incluye fisioterapia y cirugía¹⁸. Como complicaciones, los pacientes desarrollan contracturas, deformidades y retraso en la capacidad para sostenerse de pie y caminar¹⁸.

El síndrome KID es un trastorno congénito inusual que comprende descamación ictiosiforme, queratodermia palmoplantar, queratitis y sordera²¹. En general es autosómico dominante^{22,23}. Ocurre por mutaciones de los genes GJB2 ó GJB6 que codifican las conexinas 26²³ y 30^{23,24} respectivamente, que son proteínas de las uniones gap involucradas en la diferenciación epitelial²³. La mayoría de los casos es esporádico²³. Suele observarse hiperqueratosis o eritrodermia neonatal^{22,23}. En etapas posteriores de la vida aparece queratodermia palmoplantar punctata o verrugosa. El pelo puede ser ralo o haber alopecia total del cuero cabelludo, cejas y pestañas^{22,23,25}(Foto 6). Es común hallar distrofia ungueal²⁵. La sordera es congénita, neurosensorial, no progresiva y bilateral²². El compromiso ocular incluye cataratas, queratoconjuntivitis seca y vascularizante que puede llevar a la ceguera²³. El diagnóstico es clínico²². En nuestro paciente, además, hallamos la mutación del gen GJB2. El tratamiento es difícil y multidisciplinario²³. Se pueden utilizar queratolíticos, emolientes y retinoides²¹. El implante coclear es de elección²³. Nuestro paciente con KID fue sometido a esta intervención. Existe susceptibilidad a infecciones y desarrollo de neoplasias cutáneas^{23,25}.

Concluimos que las ictiosis sindrómicas son un grupo heterogéneo de entidades que comparten la pre-

sencia de ictiosis. Se diferencian entre sí en la forma de presentación de la misma y en los otros órganos afectados. Los mecanismos moleculares que las determinan varían en cada síndrome, pero en todos los casos interfieren en la queratinización. La clasificación de las ictiosis sindrómicas es dinámica. Destacamos lo infrecuente de las patologías y presentamos 7 casos correspondientes a 4 entidades diferentes. Comunicamos una nueva mutación genética en el paciente con síndrome IFAP. Los hallazgos clínicos en nuestros pacientes coinciden con lo descrito en la literatura para cada cuadro nosológico y hacemos hincapié en la importancia de conocerlos para tener un alto índice de sospecha y efectuar un diagnóstico precoz. Este último es particularmente relevante si consideramos que las características clínicas de algunas de estas ictiosis varían con el crecimiento, por ejemplo en el CHH las lesiones cutáneas y óseas desaparecen luego del año de vida. Por otro lado, intervenciones terapéuticas tempranas mejoran la calidad de vida, como en el caso del implante coclear y el tratamiento de la queratitis en los respectivos síndromes KID e IFAP. Debemos considerar al SN entre los diagnósticos diferenciales de las dermatitis atópicas rebeldes al tratamiento y recordar que puede ser fácilmente confirmado con tricoscopia.

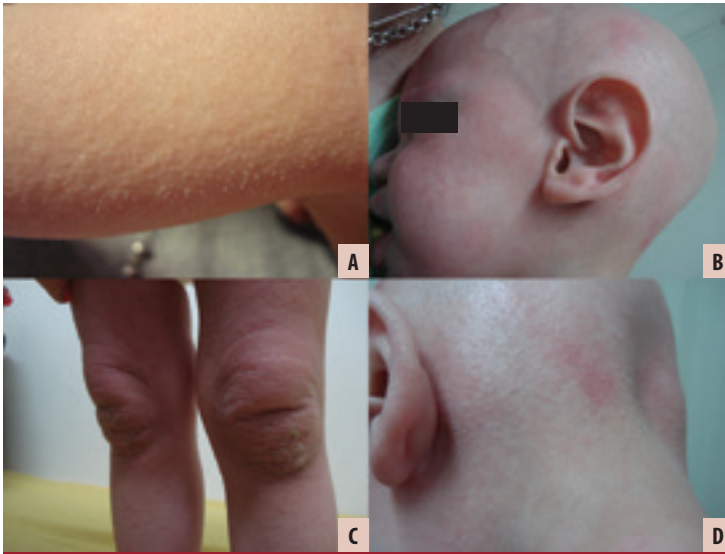


FOTO 1: A) Pápulas foliculares queratósicas espinulosas distribuidas en cara lateral externa de brazo izquierdo. B) Alopecia no cicatrizal, congénita de cejas, pestañas y cuero cabelludo. Pabellón auricular dismórfico. C) Placas hiperqueratósicas en rodillas y pápulas foliculares en muslos y piernas. D) Pápulas foliculares queratósicas espinulosas en rayador en región occipital de cuero cabelludo.



FOTO 2: Escamas adherentes con aspecto de plumas que asientan sobre base eritrodérmica y se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko en A) cara posterior de pierna izquierda, B) dorso y C) cara ventral de antebrazo derecho.

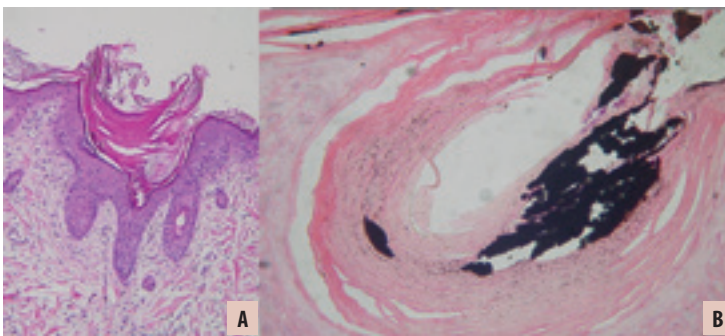


FOTO 3: Biopsia de piel: ortohiperqueratosis laminada y tapón folicular queratósico que contiene calcificaciones distróficas con A) HyE, 10x y B) von Kossa, 10x.

BIBLIOGRAFÍA

- Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, 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: 607-641.
- Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. *J. Invest. Dermatol.* 2000, 117: 179-187.
- Chauhan S, Gahalaut P, Chandra K. Ichthyosis follicularis alopecia and photophobia syndrome: transient improvement with oral isotretinoin. *Indian. J. Paediatr. Dermatol.* 2015, 16: 39-41.
- Höpker LM, Ribeiro CG, Oliveira LM, Moreira AT. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia syndrome (IFAP): report of the first case with ocular and cutaneous manifestations in Brazil with a favorable response to treatment. *Arq. Bras. Ophthalmol.* 2011, 74: 55-57.
- Fong K, Takeichi T, Liu L, Pramanik R, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome associated with a new mutation in MBTPS2. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015, 40: 529-532.
- Bornholdt D, Atkinson TP, Bouadjar B, Catteau B, et al. Genotype-phenotype correlations emerging from the identification of missense mutations in MBTPS2. *Hum. Mutat.* 2013, 34: 587-594.
- Mégarbané H, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2011, 6: 29.
- Oeffner F, Martinez F, Schaffer J, Salhi A, et al. Intronic mutations affecting splicing of MBTPS2 cause ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome. *Exp. Dermatol.* 2011, 20: 447-449.
- Kolb-Mäurer A, Grzeschik KH, Haas D, Bröcker EB, et al. Conradi-Hünemann-Happle syndrome (X-linked dominant chondrodysplasia punctata) confirmed by plasma sterol and mutation analysis. *Acta. Derm. Venereol.* 2008, 88: 47-51.
- Hartman RD, Molho-Pessach V, Schaffer JV. Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Dermatol. Online. J.* 2010, 16: 4.
- Leclerc-Mercier S, Dufernez F, Freitag S, Coulombe J, et al. Keratotic follicular plugs with calcifications in Conradi-Hünemann-Happle syndrome: histological, biochemical and genetic testing correlation. *Br. J. Dermatol.* 2015, 173: 1316-1318.
- Lambrecht C, Wouters C, Van Esch H, Moens P, et al. Conradi-Hünemann-Happle syndrome: a novel heterozygous missense mutation, c.204G>T (p.W68C). *Pediatr. Dermatol.* 2014, 31: 493-496.
- Paller AS, van Steensel MA, Rodríguez-Martín M, Sorrell J, et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J. Invest. Dermatol.* 2011, 131: 2242-2248.
- Lai-Cheong JE, Elias PM, Paller AS. Pathogenesis-based therapies in ichthyoses. *Dermatol. Ther.* 2013; 26: 46-54.
- Bittencourt M de J, Moure ER, Pies OT, Mendes AD, et al. Trichoscopy as a diagnostic tool in trichorrhexis invaginata and Netherton syndrome. *An. Bras. Dermatol.* 2015, 90: 114-116.

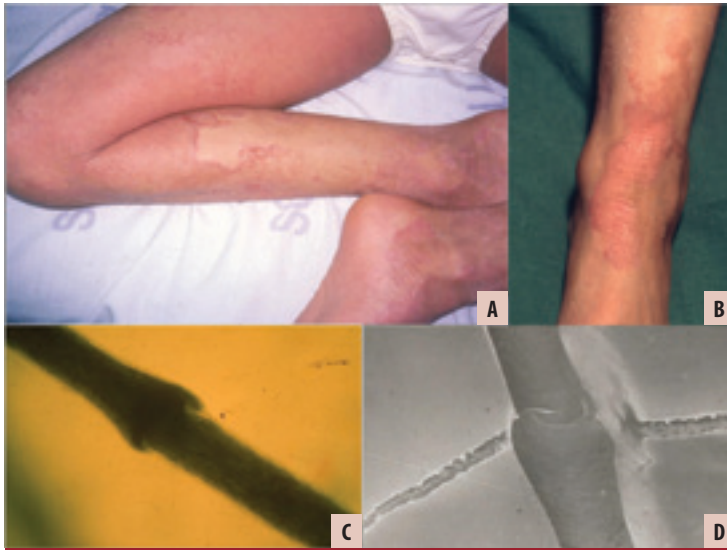


FOTO 4: Ictiosis lineal circunfleja con placas eritematosas policíclicas y serpiginosas con doble borde descamativo en: **A)** cara posterior de pierna derecha y **B)** cara anterior de extremo inferior de pierna izquierda. **C)** Microscopia óptica de tricorrexis invaginata. **D)** Microscopia electrónica de tricorrexis invaginata.



FOTO 5: **A)** Hiperqueratosis lineal flexural en cara anterior de pierna y región proximal de dorso de pie derecho. **B)** Hiperqueratosis de disposición lineal en dorso de mano y rodilla derecha. **C)** Hiperqueratosis lineal en rodillas y tobillos y placas eritematoescamosas en piernas. **D)** Hiperqueratosis lineal dispuesta longitudinalmente en tronco. Placas descamativas en cuello.

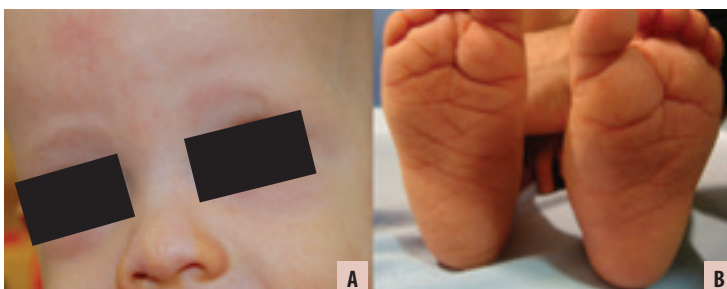


FOTO 6: **A)** Alopecia parcial de cuero cabelludo, cejas y pestañas. **B)** Pliegues cutáneos hipertróficos plantares.

16. Meltem Akkurt Z, Tuncel T, Ayhan E, Uçmak D, *et ál.* Rapid and easy diagnosis of Netherton syndrome with dermoscopy. *J. Cutan. Med. Surg.* 2014, 18: 280-282.
17. Moghaddam FR, Safar F, Asheghan M, Soltani ZR, *et ál.* Sjögren-Larsson syndrome in two brothers: a case report, *Cases. J.*, 2009, 2: 8434.
18. Kathuria S, Arora S, Ramesh V. Sjögren-Larsson syndrome: importance of early diagnosis and aggressive physiotherapy. *Dermatol. Online. J.* 2012, 18: 11.
19. Singh AR, Singh JR, Kaur H, Singh Sachdeva G, *et ál.* Genetics of Sjögren Larsson syndrome and a case report from India, *Int. J. Hum. Genet.* 2002, 2: 223-232.
20. Botelho Gomes JM, Vieira AP, Navarro J, Maré R, *et ál.* Sjögren-Larsson syndrome due to a novel mutation in the FALDH gene, *Eur. J. Dermatol.* 2011, 21: 412-413.
21. Al Fahaad H. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: first affected family reported in the Middle East, *Int. Med. Case. Rep. J.* 2014, 7: 63-66.
22. Alperovich R, Ferrari B, Waimann J, Schroh R, *et ál.* Síndrome KID, *Dermatol. Argent.* 2012, 18: 389-392.
23. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, McCalmont TH, *et ál.* Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications, *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69: 127-134.
24. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Clasificación clínica y molecular de la ictiosis, *Piel.* 2012, 27: 314-326.
25. Lazic T, Li Q, Frank M, Uitto J, *et ál.* Extending the phenotypic spectrum of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: report of a patient with GJB2 (G12R) Connexin 26 mutation and unusual clinical findings, *Pediatr. Dermatol.* 2012, 29: 349-357.