

CASOS CLÍNICOS

Síndrome KID con mutación *p.Asp50Asn* en el *GJB2*

KID syndrome with *p.Asp50Asn* mutation in *GJB2*

Macarena Nougues¹, Luciana L. Tirelli², Darío Macas¹, John McGrath³ y Margarita Larralde⁴

RESUMEN

El síndrome KID (*keratitis, ichthyosis, deafness*; queratitis, ictiosis y sordera) es una genodermatosis poco frecuente, de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen *GJB2* que codifica la conexina 26. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico clínico en la infancia, caracterizado por eritroqueratodermia, queratitis vascularizante progresiva e hipoacusia neurosensorial congénita. El estudio genético confirmó la mutación *p.Asp50Asn* en el *GJB2*, la variante

patogénica más comúnmente asociada a esta entidad. Se analizaron las manifestaciones clínicas y complicaciones del cuadro, y se discutieron los aspectos fisiopatológicos, genéticos y terapéuticos, incluyendo tratamientos clásicos y nuevas estrategias moleculares en investigación.

Palabras clave: síndrome KID, mutación *p.Asp50Asn*, *GJB2*, genodermatosis.

Dermatol. Argent. 2026; 32(1): 51-54

ABSTRACT

KID syndrome (keratitis, ichthyosis, deafness) is a rare genodermatosis with autosomal dominant inheritance, caused by mutations in the GJB2 gene encoding connexin 26. We report the case of a male patient clinically diagnosed in childhood, presenting with erythrokeratoderma, progressive vascularizing keratitis, and congenital sensorineural hearing loss. Genetic testing confirmed the p.Asp50Asn mutation in GJB2, the most common

pathogenic variant associated with this condition. We describe the clinical features and complications, and discuss pathophysiological, genetic, and therapeutic aspects, including classical treatments and emerging molecular strategies under investigation.

Key words: KID syndrome, *p.Asp50Asn* mutation, *GJB2*, genodermatosis.

Dermatol. Argent. 2026; 32(1): 51-54

¹ Residente de Dermatología, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica de Planta de Dermatología, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Jefe del Departamento de Dermatología Molecular, St John's Institute of Dermatology, Londres, Inglaterra

⁴ Jefa de Dermatología, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Macarena Nougues

E-mail: macarenanougues@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 4/11/2024

Fecha de trabajo aceptado: 19/6/2025

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 39 años, sin antecedentes familiares de patologías dermatológicas ni de genodermatosis. Fue diagnosticado clínicamente con síndrome KID (*keratitis-ichthyosis-deafness syndrome*; queratitis, ictiosis y sordera) durante la infancia a partir de la tríada clásica: ictiosis congénita, queratitis vascularizante progresiva y pérdida auditiva neurosensorial de aparición neonatal. No se documentaron alteraciones pulmonares ni

compromiso sistémico. Durante la niñez presentó episodios recurrentes de lesiones cutáneas de etiología no filiada, sin aislamiento microbiológico concluyente.

El compromiso ocular se exacerbó hacia los 10 años de edad, con disminución progresiva de la agudeza visual, por lo que recibió un trasplante de membrana amniótica a los 16 años. Con el tiempo, los síntomas oftalmológicos y auditivos progresaron, y el paciente requirió un trasplante de córnea artificial y audífonos externos.

Al examen físico, presentaba alopecia universal (cejas, pestañas, barba y cuero cabelludo) y marcada acentuación de los pliegues faciales (frontal, nasogeniano y mentoniano), junto con xerosis severa y descamación difusa en la cara (Foto 1). En los pies, en la región lateral, se evidenciaban placas hiperqueratósicas con fisuras, dolorosas, malolientes y de coloración amarillenta (Foto 2) asociadas a queratodermia plantar (Foto 3). Las uñas mostraban leuconiquia y onicólisis distal.

El estudio microbiológico de las lesiones plantares y de la uña del *hallux* derecho evidenció infección por *Trichophyton rubrum*. Se indicó tratamiento con itraconazol 200 mg dos veces por día durante una semana al mes, por un total de 6 meses. La respuesta clínica fue favorable.

Con el objetivo de confirmar el diagnóstico clínico, se realizó el estudio genético en sangre periférica del paciente que evidenció la mutación *p.Asp50Asn* en el gen *GJB2*.



FOTO 1: Alopecia universal (cejas, pestañas y cuero cabelludo), acentuación severa de los pliegues faciales (frontal, nasogeniano, mentoniano), xerosis intensa y descamación facial difusa.



FOTO 2: Presencia de placas hiperqueratósicas, fisuradas, de coloración amarillenta, con descamación gruesa en el talón y en la zona lateral del pie.



FOTO 3: Queratodermia plantar con engrosamiento difuso, fisuras y placas hiperqueratósicas.

COMENTARIOS

El síndrome KID es una genodermatosis poco frecuente, con una prevalencia menor a un caso por millón de personas. Esta entidad es producto de variantes patogénicas en el gen *GJB2* que codifica la conexina 26 (Cx26), una proteína esencial en la comunicación intercelular. Aunque se transmite en forma autosómica dominante, la mayoría de los casos corresponde a mutaciones *de novo*. El cuadro clínico incluye eritroqueratodermia congénita, pérdida auditiva neurosensorial y queratitis vascularizante progresiva, en distintos grados de severidad¹.

Hasta la fecha se han reportado al menos 12 mutaciones patogénicas en el gen *GJB2* asociadas al síndrome KID, siendo la más frecuente la *c.148G>A* (*p.Asp50Asn*), presente en aproximadamente el 80% de los casos². No obstante, pese a compartir la misma alteración genética, los pacientes pueden presentar un amplio espectro fenotípico, con variabilidad en la distribución y gravedad de las lesiones cutáneas, oftalmológicas y auditivas.

Desde el punto de vista clínico, se han descrito variantes letales del síndrome, generalmente asociadas a las mutaciones *p.A88V* y *p.G45E* en el gen *GJB2*, que cursan con formas graves desde el período neonatal. En una serie publicada se analizaron 13 pacientes con síndrome KID letal en quienes la muerte ocurrió entre los 10 días y el primer año de vida; seis de ellos presentaban la mutación *p.A88V* y siete la *p.G45E*¹. Estas formas se caracterizan por eritrodermia intensa, alteraciones neurológicas, bajo aumento ponderal, infecciones sistémicas graves y compromiso multiorgánico. El análisis funcional sugiere que estas mutaciones inducen un marcado aumento de la actividad hemicanal, alterando la homeostasis celular y la función de múltiples tejidos. En contraste, la variante *p.Asp50Asn*, como se observó en nuestro paciente, suele asociarse con una mayor sobrevida, menor compromiso neurológico y un fenotipo clínico más compatible con una vida funcional prolongada³.

Los pacientes con síndrome KID presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas crónicas, tanto cutáneas como mucosas. Se han descrito infecciones recurrentes por bacterias (especialmente *Staphylococcus aureus*), hongos dermatofitos (como *Trichophyton spp.*) y *Candida albicans*, que afectan con frecuencia piel, uñas, mucosa oral y región perianal.

Las mutaciones en la conexina 26, asociadas al síndrome de KID, provocan hiperactividad aberrante de los hemicanales en las células epidérmicas⁴. Dicha actividad interfiere con la diferenciación de los queratinocitos y la formación adecuada de la barrera cutánea, lo

que puede provocar una disminución en la producción de lípidos y péptidos antimicrobianos. Como resultado, la piel se vuelve más vulnerable a infecciones por bacterias y hongos. Se postula que las infecciones por *Candida* se vinculan a una disfunción inmunológica secundaria al déficit de células de Langerhans y la disrupción de la respuesta Th17⁵.

Además, pueden observarse quistes triquilemales múltiples, como manifestación del desorden de queratinización. En relación con el riesgo oncológico, el carcinoma de células escamosas (CCE) es la neoplasia más frecuentemente reportada, que afecta hasta al 15% de los pacientes, incluso a edades tempranas. Hasta el momento, no se comprende completamente la interacción entre la predisposición genética, la inflamación crónica y el desarrollo tumoral, aunque se postula que la disfunción de la conexina 26 contribuye a un microambiente cutáneo alterado⁶ propicio para la carcinogénesis.

En lo que respecta al tratamiento, actualmente no existe una terapia curativa para el síndrome KID. El abordaje suele ser sintomático y multidisciplinario. Entre las medidas terapéuticas clásicas se incluyen la aplicación tópica de agentes queratolíticos (como urea o ácido salicílico) para mejorar la descamación y la hiperqueratosis, así como el uso de antibióticos y antimicóticos tópicos o sistémicos para controlar las infecciones cutáneas recurrentes. En algunos casos se ha utilizado acitretina u otros retinoides sistémicos, con resultados variables, con el fin de modular la queratinización anormal^{7,8}.

En los últimos años se han propuesto nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos moleculares de base. En modelos murinos transgénicos que expresan la mutación letal *Cx26-G45E*, se evaluó la aplicación tópica del ácido flufenámico (*flufenamic acid*, FFA), un inhibidor de hemicanales. Se observó que el FFA bloquea la actividad aberrante de los hemicanales de Cx26 *in vitro* y reduce significativamente la patología epidérmica *in vivo* en comparación con los controles no tratados. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la actividad hemicanal disfuncional contribuye al desarrollo del fenotipo clínico y que su inhibición podría representar un blanco terapéutico promisorio⁹.

Otros tratamientos experimentales en investigación incluyen la mefloquina para la variante *p.Gly45Glu*, el anticuerpo monoclonal aBEC1.1 dirigido a las mutaciones *p.Gly45Glu* y *p.Asp50Asn*, y la tecnología AS-siRNA que silencia selectivamente el alelo mutado preservando el alelo normal¹⁰.

BIBLIORAFÍA

1. Lilly E, Bunick C, Maley A, Zhang S, et al. More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal *GJB2* mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:617-625.
2. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas-Tadich A, Labrador N, et al. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13507.
3. Asgari T, Naji M, Mansouri P, Mahmoudi H, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: phenotypic heterogeneity and treatment perspective of patients with *p.Asp50Asn GJB2* mutation. *Dermatol Ther*. 2020; 33: e14493.
4. Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin 26 in the pathogenesis of KID syndrome. *Sci Rep*. 2018; 8:12824.
5. Rerknimitr P, Tanizaki H, Otsuka A, Miyachi Y, et al. Diminution of Langerhans cells in keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome patient with recalcitrant cutaneous candidiasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30: e47-e49.
6. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, McCalmont T, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:127-134.e3.
7. Patel V, Sun G, Dickman M, Khuu P, et al. Treatment of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome in children: a case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2015;28:89-93.
8. Wolfe CM, Davis A, Shaath TS, Cohen GF. Visual impairment reversal with oral acitretin therapy in keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *JAAD Case Rep*. 2017;3:556-558.
9. Sellitto C, Li L, White T. Connexin hemichannel inhibition ameliorates epidermal pathology in a mouse model of keratitis ichthyosis deafness syndrome. *Sci Rep*. 2021; 11: 24118.
10. Lee MY, Wang HZ, White TW, Brooks T, et al. Allele-specific small interfering RNA corrects aberrant cellular phenotype in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1035-1044.