

Síndrome AEC (Hay-Wells)

Almudena Hernández-Martín, Antonio Torrelo y Antonio Zambrano

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid. España.

Resumen.—Las displasias ectodérmicas son un grupo de trastornos hereditarios que tienen en común anomalías en la formación de pelo, dientes, uñas y glándulas sudoríparas. Las alteraciones son muy variables, con gran superposición clínica. Se presenta el caso de una niña de 4 años de edad, que al nacer presentaba anquilobléfaron bilateral y fisura palatina. Posteriormente desarrolló piel seca, fotofobia, intolerancia al calor, anomalías dentarias y ungueales y erosiones e infecciones de repetición en cuero cabelludo y grandes pliegues. A la exploración física presentaba facies con hipoplasia centrorfacial, pelo ralo y disperso, dientes pequeños con numerosas caries, distrofia ungueal y máculas hipopigmentadas residuales en axilas e ingles. El llamado síndrome AEC es un raro trastorno de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la existencia de anquilobléfaron, displasia ectodérmica y hendidura labial y/o palatina. Modelos experimentales han demostrado que en este síndrome se producen mutaciones en el gen *p63*, un factor de transcripción que se expresa en las superficies ectodérmicas.

Palabras clave: síndrome AEC, síndrome de Hay-Wells,

displasia ectodérmica.

AEC (HAY-WELLS) SYNDROME

Abstract.—The ectodermal dysplasias are a complex nosological group of diseases that share in common anomalies of the hair, teeth, nails and sweat glands. The anomalies are extremely variable and clinical overlap is frequent. We report a 4-year-old girl, who was born with ankyloblepharon and cleft palate. She further developed dry skin, heat intolerance, tooth and nail dystrophy and scalp and skinfold infections. At physical examination she showed a facies with central hypoplasia, brittle and sparse hair, small teeth, nail dystrophy and hypopigmented macules on her axillae and groins. The AEC syndrome is a rare autosomal dominant disorder comprising ankyloblepharon, ectodermal dysplasia and cleft lip and palate. Animal models have demonstrated the occurrence of several mutations of a transcription factor in this syndrome, that is called *p63* gene.

Key words: AEC syndrome, Hay-Wells syndrome, ectodermal dysplasias.

INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas son un amplio y complejo grupo de trastornos hereditarios que fueron descritos por primera vez por Thurman en 1848¹. Estas entidades se caracterizan por un desarrollo anormal del tejido embrionario destinado a la formación de pelo, dientes, uñas, glándulas sudoríparas y otras estructuras ectodérmicas como las glándulas mamaria y lagrimal, el timo, el tiroides o el paladar. Por una serie de eventos complejos y poco conocidos, se producen ciertas anomalías en la unión epiteliomesenquimatosa que ocasionan una interrupción del desarrollo y dan lugar a la formación de estructuras ectodérmicas anormales.

Existen más de 170 cuadros diferentes, muchos de ellos descritos como casos aislados o en varios miembros de una misma familia, y algunos de ellos presentan además anomalías no relacionadas con estructuras ectodérmicas². Clásicamente se ha

utilizado una clasificación fenotípica², aunque más recientemente Priolo y Laganà³ propusieron una nueva clasificación clinicogenética. Estos autores consideran que aunque sólo se conoce la alteración genética responsable de un pequeño número de estas enfermedades, se podría sospechar cuál es en relación con la sintomatología que presente el paciente.

Nosotros presentamos el caso de una niña de 4 años que presenta alteraciones compatibles con el síndrome AEC (anquilobléfaron, displasia ectodérmica y hendidura-*cleft*) o de Hay-Wells.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una niña de 4 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, nacida a término tras un embarazo y parto sin complicaciones presentaba, en el momento del nacimiento, anquilobléfaron bilateral y hendidura palatina, trastornos que habían sido corregidos quirúrgicamente antes de acudir a nuestro servicio. Posteriormente desarrolló otros trastornos como piel seca y descamativa, fotofobia, intolerancia al calor sin cuadros de hiperpirexia, retraso en la dentición con anomalías dentarias y erosión e infecciones de cuero cabelludo y grandes pliegues que precisaban tratamiento antibiótico tópico y oral.

Correspondencia:

Almudena Hernández-Martín.
Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65-69. 28009 Madrid. España.

Recibido el 16 de septiembre de 2003.

Aceptado el 18 de noviembre de 2003.



Fig. 1.—Facies hipoplásica con deformidad auricular y pelo escaso.



Fig. 4.—Pelo escaso y disperso con atrofia del cuero cabelludo.



Fig. 2.—Ptosis palpebral, con anquilobléfaron intervenido.



Fig. 5.—Hipoplasia ungueal distal.



Fig. 3.—Hipodoncia y anodoncia con piezas cariadas.

A la exploración física presentaba una facies con hipoplasia media, ptosis palpebral, deformidad en copa de pabellones auriculares (figs. 1 y 2) y dientes pequeños, algunos ausentes, con numerosas caries (fig. 3). En cuero cabelludo tenía pelo ralo y disperso, con atrofia e hiperpigmentación de la piel subyacente (fig. 4). En manos y pies se apreciaba distrofia ungueal de predominio distal (fig. 5). Por último, se observaban máculas hiperpigmentadas de aspecto residual en pliegues axilares e inguinales. La paciente presentaba un desarrollo psicomotor normal, precisando con frecuencia tratamiento antibiótico tópico y sistémico para las infecciones de pliegues y cuero cabelludo, y seguimiento para mantenimiento y restauración de las piezas dentarias.

DISCUSIÓN

El síndrome AEC fue descrito por Hay y Wells⁴ en 1976 en 7 individuos pertenecientes a cuatro familias que presentaban un trastorno caracterizado por la presencia de anquilobléfaron, displasia ectodérmica y fisura labial y/ o palatina, que se transmitía de forma autosómica dominante. La displasia ectodérmica consistía en afectación del pelo, que era basto y ralo en todo el cuerpo, de los dientes con hipodoncia o anodoncia, de las glándulas sudoríparas con leve hipohidrosis con intolerancia al calor y de la piel en forma de erosiones e infecciones predominantemente en cuero cabelludo. El anquilobléfaron o fusión de los párpados es el dato más característico, que aparece prácticamente en todos los pacientes. También es muy frecuente la fisura palatina, que aparece en el 90 % de los casos, mientras que la fisura labial es más inconstante en su aparición.

Además de todas las alteraciones mencionadas, pueden aparecer muchas otras, como por ejemplo atresia de los conductos lagrimales y coanas, deformidad auricular y otitis media con pérdida de audición secundaria y, de forma mucho menos frecuente, sindactilia, pezones supernumerarios y alteraciones genitales (fimosi, hipospadias, micropene o erosiones vaginales)^{4,5}.

El diagnóstico diferencial del síndrome AEC se establece principalmente con otros dos trastornos que pueden presentar displasia ectodérmica y fisura labial/ palatina: el síndrome EEC y el síndrome de Rapp-Hodgkin⁶. El síndrome EEC⁷ (ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura labial y/ o palatina) presenta alteraciones muy similares a las descritas, pero además tiene de forma muy característica ectrodactilia, que es una anomalía de pies y/ o manos en forma de hendidura longitudinal que les da un aspecto de «pinzas de cangrejo». El síndrome de Rapp-Hodgkin⁸ es mucho más difícil de distinguir del síndrome AEC, sobre todo cuando este último se presenta sin anquilobléfaron. Los pacientes con el síndrome de Rapp-Hodgkin suelen tener una facies muy característica, y en ellos son menos frecuentes e invalidantes las erosiones e infecciones en el cuero cabelludo⁵, aunque muchas veces existen características solapadas de ambos síndromes⁹. En tercer lugar, existen muchos otros cuadros parecidos al síndrome AEC, como el síndrome CLPED (displasia ectodérmica y fisura labial/ palatina de herencia autosómica recesiva), el síndrome CHAND¹⁰ (que se diferencia del síndrome AEC únicamente por presentar de forma característica pelo rizado y retorcido), el síndrome de Bowen-Armstrong¹¹ (que cursa con retraso mental e hiperpigmentación cutánea moteada), y otros.

En cuanto al trastorno genético responsable del síndrome AEC, parece que el llamado p63 podría estar implicado. El p63 es un factor de transcripción

homólogo del p53 que se expresa en las superficies ectodérmicas¹² y que se encuentra mutado en los síndromes AEC y EEC.^{13,14} En el síndrome AEC las mutaciones consisten en sustituciones de aminoácidos que afectan a la interacción entre proteínas. La mutación afecta a distintos dominios del ADN en los síndromes AEC y EEC, y aunque no se han demostrado hasta ahora mutaciones en p63 en el síndrome de Rapp-Hodgkin, se mantiene la hipótesis de que hay otros genes cercanos implicados en la patogenia de estas enfermedades³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thurman J. Two cases in which the skin, hair and teeth were imperfectly developed. *Proc R Med Chir Soc London* 1848;31:71-81.
2. Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: A clinical classification and a casual review. *Am J Med Genet* 1994;58:415-31.
3. Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: A new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001;38:579-85.
4. Hay RJ, Wells RS. The syndrome of ankyloblepharon, ectodermal defects and cleft lip and palate: An autosomal dominant condition. *Br J Dermatol* 1976;94:277-89.
5. Vanderhooft SL, Stephan MJ, Sybert VP. Severe skin erosions and scalp infections in AEC syndrome. *Pediatr Dermatol* 1993;10:334-40.
6. Fosko SW, Stenn KS, Bologna JL. Ectodermal dysplasias associated with clefting: Significance of scalp dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:249-56.
7. Rudiger RA, Haase W, Passarge E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/ palate. *Am J Dis Child* 1970;120:160-3.
8. Rapp RS, Hodgkin WE. Anhidrotic ectodermal dysplasia: Autosomal dominant inheritance with palate and lip anomalies. *J Med Genet* 1968; 5: 269-72.
9. Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, Menni S, Caputo R. Rapp-Hodgkin syndrome and AEC syndrome: Are they the same entity? *Br J Dermatol* 1994;130:07-101.
10. Bertola DR, Kim CA, Sugayama SMM, Albano LMJ, Utagawa CY, González CH. AEC syndrome and CHAND syndrome: Further evidence of clinical overlapping in the ectodermal dysplasias. *Pediatr Dermatol* 2000;17:218-21.
11. Zenteno JC, Venegas C, Kofman-Alfaro S. Evidence that AEC syndrome and Bowen-Armstrong syndrome are variable expressions of the same disease. *Pediatr Dermatol* 1999;16:103-7.
12. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dostch V, et al. P63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998;2:305-16.
13. Celli J, Duijff P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smiths AP, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999;99: 143-53.
14. McGrath JA, Duijff PHG, Doestch V, Irvine AD, De Waal R, Vanmolkot KRJ, et al. Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet* 2001;10:221-9.