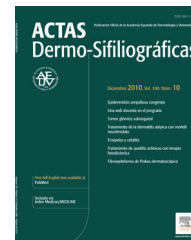


# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## REVISIÓN

# Displasias ectodérmicas: revisión clínica y molecular

P. García-Martín, A. Hernández-Martín\* y A. Torrelo

Servicio de Dermatología, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 19 de diciembre de 2011; aceptado el 20 de julio de 2012  
Disponible en Internet el 26 de octubre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Genodermatosis;  
Displasia  
ectodérmica;  
Factor Nuclear  
kappa B;  
Ectodisplasia;  
Proteína p63

### KEYWORDS

Genodermatosis;  
Ectodermal dysplasia;  
Nuclear Factor  
kappa B;  
Ectodysplasin;  
Protein p63

**Resumen** Las displasias ectodérmicas son un amplio grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por la alteración de estructuras derivadas del ectodermo. Aunque algunos de estos síndromes poseen características específicas, determinados rasgos clínicos son comunes en muchos de ellos. De modo general, se diferencian 2 grupos de trastornos: uno caracterizado por la aplasia o hipoplasia de los derivados ectodérmicos, que fracasan en su desarrollo y diferenciación por la ausencia de señales recíprocas específicas entre ectodermo y mesénquima, y otro en el que la característica más llamativa es la queratodermia palmoplantar, que se presenta en asociación con otras manifestaciones cuando se afectan otros epitelios altamente especializados. En las últimas décadas se ha logrado identificar el gen responsable en al menos 30 entidades, permitiéndonos entender los mecanismos patogénicos y su correlación con la clínica.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Molecular Review

**Abstract** The ectodermal dysplasias are a large group of hereditary disorders characterized by alterations of structures of ectodermal origin. Although some syndromes can have specific features, many of them share common clinical characteristics. Two main groups of ectodermal dysplasias can be distinguished. One group is characterized by aplasia or hypoplasia of ectodermal tissues, which fail to develop and differentiate because of a lack of reciprocal signaling between ectoderm and mesoderm, the other has palmoplantar keratoderma as its most striking feature, with additional manifestations when other highly specialized epithelia are also involved. In recent decades, the genes responsible for at least 30 different types of ectodermal dysplasia have been identified, throwing light on the pathogenic mechanisms involved and their correlation with clinical findings.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

El ectodermo es uno de los componentes embrionarios primordiales. En torno a la tercera semana de desarrollo experimenta una subdivisión que dará lugar al neuroectodermo,

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [ahernandez\\_hnj@yahoo.es](mailto:ahernandez_hnj@yahoo.es)  
(A. Hernández-Martín).

origen del sistema nervioso, y al ectodermo, que recubrirá toda la superficie embrionaria y formará la epidermis, sus anexos y el esmalte dental. Por tanto, del ectodermo derivan no solo el pelo, los dientes, las uñas y las glándulas sudoríparas, sino también el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el ojo, el oído y la nariz, así como las glándulas ecrinas, mamarias y pituitarias<sup>1</sup>. Por otro lado, el ectodermo mantiene complejas interacciones con el mesodermo durante su desarrollo, lo que explica que su alteración conlleve, en algunos casos, anomalías asociadas en estructuras mesodérmicas como los sistemas musculoesquelético y genitourinario<sup>2</sup>.

Las displasias ectodérmicas (DE) son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por compartir anomalías estructurales y funcionales en varios tejidos derivados del ectodermo. La mayoría de estas enfermedades asocian también un desarrollo anormal de estructuras derivadas del mesodermo y, ocasionalmente, retraso mental. Son consideradas enfermedades raras, con una incidencia estimada de 7/10.000 nacimientos<sup>3</sup>. Pueden seguir cualquiera de los modelos posibles de herencia mendeliana<sup>4</sup>, y aunque las características clínicas son comunes en muchas de ellas, algunos síndromes poseen hallazgos clínicos específicos. Hasta la fecha se conocen unas 200 entidades diferentes, de las cuales se ha identificado el gen causal en aproximadamente 30. Las mutaciones en tan solo 4 genes (EDA1, EDAR, EDARADD y WNT10A) son responsables de la mayoría de los casos de DE<sup>5</sup>.

## Recuerdo histórico

Las primeras descripciones de casos clínicos que podrían corresponderse con lo que ahora conocemos como DE se remontan a 1792<sup>6</sup>. En 1848 Thurman definió la displasia ectodérmica anhidrótica (DEH) como una entidad independiente<sup>7</sup>. Posteriormente se describieron casos similares como el presentado por Wedderhorn y publicado en 1875 por el naturalista Charles Darwin: «I may give an analogous case, communicated to me by Mr. W. Weddenburn, of a Hindoo family in Scinde, in which ten men, in the course of four generations, were furnished, in both jaws taken together, with only four small and weak incisor teeth and with eight posterior molars. The men thus affected have very little hair on the body, and become bald early in life. They also suffer much during hot weather from excessive dryness of the skin. It is remarkable that no instance has occurred of a daughter being affected. . . though the daughters in the above family are never affected, they transmit the tendency to their sons: and no case has occurred of a son transmitting it to his sons. The affection thus appears only in alternate generation, or after long intervals»<sup>8</sup>. El caso que aquí nos describía Darwin se correspondería con lo que hoy conocemos por displasia ectodérmica anhidrótica ligada al X (DEH-X), término que finalmente fue acuñado por Weech en 1929<sup>9</sup>.

## Clasificación de las displasias ectodérmicas

La categorización de las DE es compleja, por lo que los sistemas de clasificación se han ido sucediendo con el objeto de compaginar datos clínicos y genéticos<sup>10-15</sup>. Los hallazgos

biomoleculares han permitido saber que los genes causales actúan básicamente a través de 2 mecanismos patogénicos, los cuales se corresponden con unos hallazgos clínicos concretos para cada caso. Basándose en los mismos, Priolo estableció en 2009 una clasificación clínico-funcional<sup>2</sup>, que es la que vamos a seguir en esta revisión. Este autor propuso diferenciar 2 grupos de trastornos (fig. 1):

### Grupo 1

Trastornos en los que puede reconocerse un defecto en la interacción entre ectodermo y mesénquima. Se han identificado 2 mecanismos fisiopatológicos:

1. Alteración en las vías de señalización que modulan la actividad de la molécula factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B) (vía de señalización ectodisplasia/EDAR/EDARADD y vía de regulación NEMO).
2. Alteración de reguladores de la transcripción y/o de la expresión de genes, como p63, DLX3, MSX1, EVC2 y EVC.

Clínicamente, el fenotipo resultante es una hipo/aplasia de los derivados ectodérmicos, que fracasan en su desarrollo y diferenciación por la ausencia de señales recíprocas específicas entre ectodermo y mesénquima (tabla 1).

### Grupo 2

Trastornos en los que existe una función anormal de una proteína estructural localizada en la membrana celular, como la nectina 1, las conexinas o la placofilina, cuyo papel en la adhesión y comunicación intercelular es crucial para el mantenimiento de la homeostasis tisular, el control del crecimiento, el desarrollo y la respuesta celular sincronizada a diferentes estímulos.

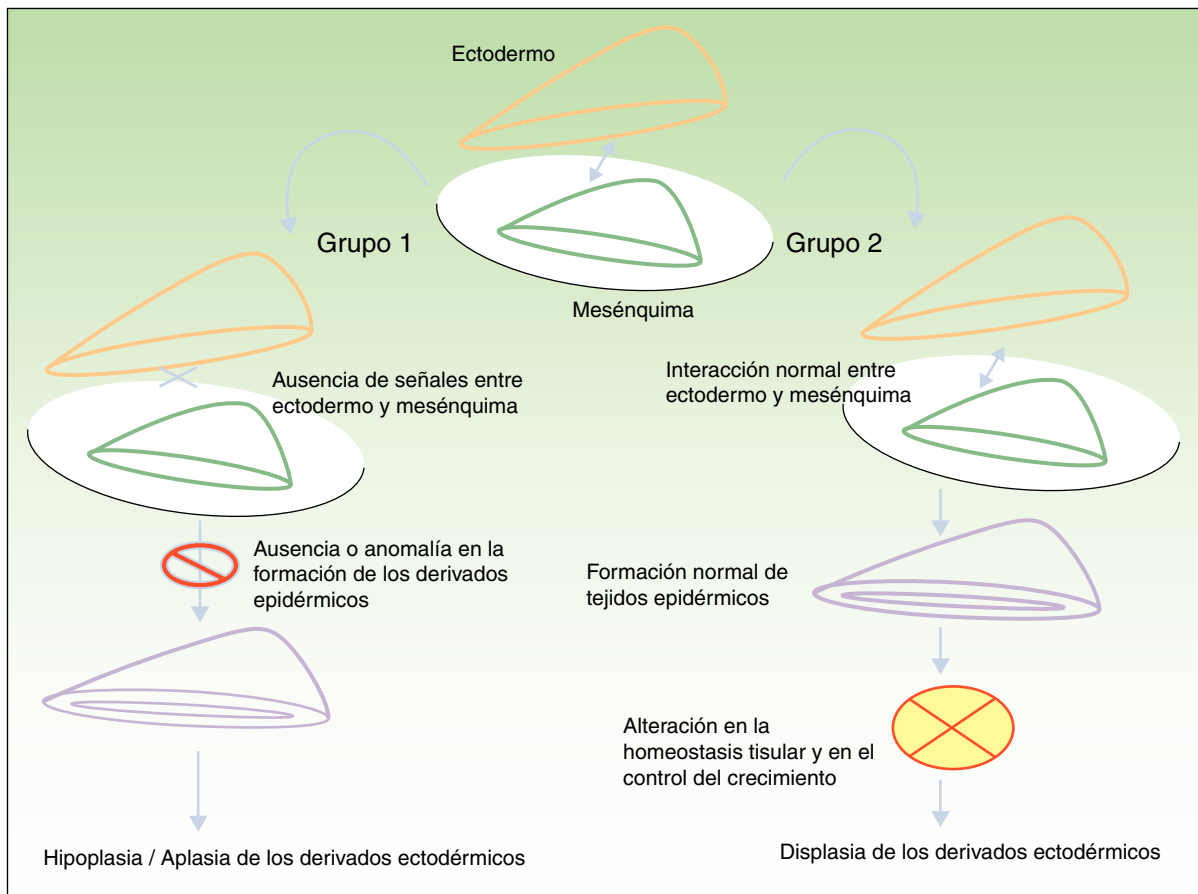
Clínicamente, estos trastornos se caracterizan principalmente por anomalías dermatológicas como la queratodermia palmoplantar, con o sin afectación de epitelios altamente diferenciados, que se traducen en sordera o distrofia de la retina (tabla 2).

### Grupo 1

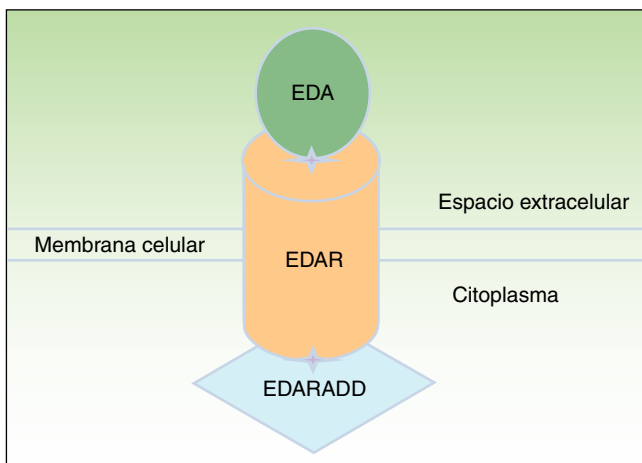
#### Alteración de vías de señalización que modulan la actividad de la molécula NF- $\kappa$ B

##### Vía ectodisplasia/ receptor de la ectodisplasia-A/proteína adaptadora asociada al receptor de ectodisplasia-A

La proteína ectodisplasia-A (EDA), constituida por 391 aminoácidos, es una proteína transmembrana tipo II que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>16</sup>. Entre las distintas isoformas de EDA, las biológicamente más relevantes son la EDA-A1 y la EDA-A2<sup>17</sup>. La EDA-A1 se une al receptor de la EDA (EDAR), mientras que la EDA-A2 se une al EDAR A2 ligada al X (XEDAR)<sup>18</sup> (fig. 2). La EDAR es una proteína transmembrana tipo I, que consta de 448 aminoácidos, y pertenece a la superfamilia de los receptores del TNF (TNFR). Contiene una región extracelular, una región transmembrana y un *death domain* en su región intracelular<sup>19</sup>.



**Figura 1** Mecanismos patogénicos en las displasias ectodérmicas. En el grupo 1 se altera la interacción entre el ectodermo y el mesénquima, lo cual impide la correcta diferenciación de los derivados epidérmicos, que son hipoplásicos o aplásicos. En el grupo 2 la interacción entre el ectodermo y el mesénquima es normal, y los derivados epidérmicos se diferencian con normalidad, pero la homeostasis tisular y el crecimiento son anómalos, por lo que existe displasia de los derivados ectodérmicos. Modificada de Priolo M<sup>2</sup>.



**Figura 2** Vía de la ectodisplasia-EDAR-EDARADD. La proteína ectodisplasia-A (EDA) se une al receptor de la ectodisplasia-A (EDAR), localizado en la región extracelular de EDAR. EDAR contiene además una región transmembrana y un *death domain* en la región intracelular, a través del cual se une con el *death domain* de EDARADD. Modificada de Lu PD et al.<sup>36</sup>.

El *death domain* es un módulo de interacción proteico que interacciona con los *death domains* de otras proteínas activando cascadas metabólicas que con frecuencia están implicadas en la regulación de la apoptosis y la inflamación a través de la cascada NFκB. El dominio extracelular de la EDAR es esencial para ligarse a EDA-A1, mientras que el *death domain* de la región intracelular desempeña un papel importante para el inicio de las señales de transducción que conducen a la apoptosis<sup>20</sup>. El *death domain* de EDAR se adapta al *death domain* de la EDARADD, una proteína de 208 aminoácidos<sup>21</sup>, por lo que la integridad de los *death domain* de ambas proteínas es vital para su interacción<sup>22</sup> y la normal regulación de la morfogénesis embrionaria<sup>17</sup>. Por tanto, la vía de señalización mediada por la EDA es fundamental para el desarrollo apropiado de varios órganos y estructuras derivadas del ectodermo, como el pelo, las uñas, la glándula pituitaria, las glándulas mamarias y sudoríparas, la nariz, los ojos y el esmalte dentario<sup>23</sup>.

El gen EDAR, de 12 exones, se localiza en el cromosoma 2 (locus 2q11-q13)<sup>19</sup> y codifica al receptor para EDA-A1 (EDAR)<sup>17</sup>. Hasta la fecha se han descrito al menos 41 mutaciones en el gen EDAR, la mayoría de las cuales afectan al exón 12, que codifica la región C-terminal donde se encuentra el *death domain*<sup>24</sup>. Algunas de estas mutaciones

Tabla 1 Trastornos del grupo 1

Alteraciones en las vías de señalización que modulan la actividad de NF- $\kappa$ B						
Vía	Gen	Locus	Proteína	Enfermedad	OMIM	Modo de herencia
Vía de señalización de la ectodisplasia-EDAR -EDARRADD	ED-1	Xq12-q13	Ectodisplasia	Displasia ectodérmica anhidrótica	305100	LX
	EDAR	2q13	EDAR	Displasia ectodérmica anhidrótica	129490	AD
				Displasia ectodérmica anhidrótica	224900	AR
	EDARADD	1q42-2-q.43	<i>Death domain</i> asociado a EDAR	Displasia ectodérmica anhidrótica	229400	AR
Vía de regulación NEMO	NEMO / IKK $\gamma$	Xq28	Factor nuclear NF- $\kappa$ B	Incontinencia pigmenti	308300	LX
				Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	300291	LX
				Displasia ectodérmica anhidrótica con osteopetrosis e inmunodeficiencia	300301	LX
	I $\kappa$ B $\alpha$	14q13	I $\kappa$ B $\alpha$	Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	164008	AD
Alteración de reguladores de la transcripción/expresión de genes						
Gen	Locus	Proteína	Enfermedad	OMIM	Modo de herencia	
p63	3q27	P63	Síndrome EEC	604292	AD	
			Síndrome AEC	106260	AD	
			Síndrome ADULT	103285	AD	
			Síndrome <i>limb-mammary</i>	603543	AD	
			Síndrome de Rapp-Hodgkin	603543	AD	
DLX3	17q21	DLX3	Síndrome trico-dento-óseo	190320	AD	
MSX1	4p16.1	MSX1	Enfermedad de Witkop	189500	AD	
EVC2	4p16	EVC2	Síndrome Ellis-Van-Creveld	225500	AR	
EVC	4p16	EVC	Disostosis acrodental de Weyers	193530	AD	
			Síndrome Ellis-Van-Creveld	225500	AR	

Modificada de Priolo M<sup>2</sup>. AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; LX: herencia ligada a X; OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*.

Tabla 2 Trastornos del grupo 2

Gen	Locus	Proteína	Enfermedad	OMIM	Modo de herencia
GJB6	13q12	Conexina 30	Síndrome de Clouston	129500	AD
PVRL1	11q23-q24	Nectina 1	Displasia ectodérmica con labio/paladar hendido	255060	AD
PKP1	1q32	Placofilina 1	Displasia ectodérmica-síndrome de fragilidad cutánea	604536	AR
CDH3	16q22.1	Cadherina 3	Displasia ectodérmica con ectrodactilia y distrofia macular	225280	AR
WNT10A	2q35	Wnt10A	Displasia odonto-onico-dérmica	257980	AR

Modificada de Priolo M<sup>2</sup>. AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*.

han sido descritas en pacientes españoles<sup>25,26</sup>. El gen EDARADD, localizado en el cromosoma 1 (locus 1q-42-q43), codifica la EDARADD, y está implicado en cuadros autosómicos tanto recesivos como dominantes<sup>17,27</sup>. Por último, recientemente se ha demostrado que algunas mutaciones en el gen WNT10A, un miembro de la vía de señalización Wnt, implicada en el desarrollo embriogénico y la diferenciación celular, así como en ciertos procesos fisiológicos del adulto y en el cáncer, dan lugar a varias formas de DE con herencia autosómica, como la DEH o la displasia onico-dérmica<sup>5</sup>.

#### *Displasia ectodérmica anhidrótica ligada al cromosoma X.*

También conocida como síndrome de Christ-Siemens-Touraine, se trata de la forma de DE más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 100.000 nacimientos<sup>28</sup>. Por el modo de herencia ligada a X, los hombres afectados muestran todas las características típicas de la enfermedad o gran parte de ellas, mientras que las mujeres portadoras solo muestran manifestaciones parciales. No existe relación geno-fenotípica, y hay una gran variación en el fenotipo tanto entre distintas familias como dentro del mismo grupo familiar<sup>29</sup>. La DE anhidrótica ligada al cromosoma X (DEH-X) se produce como resultado de alteraciones en el gen ED1, también denominado EDA<sup>30</sup>. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X (locus Xq12-q13) y codifica la proteína EDA. Se han identificado más de 204 mutaciones diferentes en el gen ED1<sup>24</sup>. Aunque se han descrito extensas deleciones e inserciones, el 80% de los casos presenta una mutación<sup>31,32</sup>. Recientemente, un grupo español ha identificado una familia con una mutación previamente no descrita en este gen<sup>33</sup>.

Los rasgos clínicos distintivos incluyen alteraciones en el pelo, los dientes y la sudoración. En el neonato las anomalías características son poco evidentes, por lo que el diagnóstico durante este periodo es difícil. Hasta el 70% de los niños varones con DEH-X presenta descamación de la piel en el periodo neonatal, hallazgo relativamente común también en las mujeres portadoras. Se han descrito casos de presentación como bebé colodión<sup>34</sup>. La alopecia puede ser la primera característica llamativa, pero raramente es total<sup>35</sup> (fig. 3). La mayoría de los pacientes presentan cabello escaso, fino y rubio durante la infancia, que tiende a oscurecerse y hacerse más grueso con la edad. Las cejas y la barba son también escasas, pero las pestañas pueden ser normales, así como el vello axilar y pubiano. El resto del vello corporal también es escaso o incluso está ausente<sup>36</sup>. En algunos pacientes se observan alteraciones en el tallo del pelo, pero no son específicas de la DEH-X<sup>37</sup>. Las anomalías dentales pueden manifestarse durante la lactancia como hipoplasia de las crestas alveolares (fig. 4). Existe una notable variación inter e intrafamiliar en el número de dientes ausentes o malformados, así como importantes diferencias entre ambos sexos<sup>38</sup>. Las alteraciones morfológicas son más evidentes en los dientes anteriores, siendo lo más habitual una corona anómala, con forma de clavija o morfología cónica<sup>35</sup> (fig. 5). Radiográficamente es común observar taurodontismo, anomalía que afecta principalmente a los molares y que se caracteriza por un acortamiento de la raíz sin alteración de la altura total del diente, el cual adquiere una forma prismática<sup>38</sup>. La capacidad de sudar está reducida o ausente, por lo que los pacientes son propensos a desarrollar hipertermia con los esfuerzos físicos o el



**Figura 3** DE hipohidrótica: alopecia total en el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas en un lactante con DH-X. También se puede observar el abombamiento frontal, la eversión de los labios y unas discretas lesiones eczematiformes periorales.

calor ambiental<sup>36</sup>. Más del 90% de los niños presentan picos febriles recurrentes, sin otra causa explicable, durante el primer año de vida. Las convulsiones febriles aparecen en aproximadamente el 6% de los niños con DEH-X<sup>39</sup>. Los trastornos de la sudoración contribuyen sustancialmente a la morbilidad y mortalidad asociada a la DEH-X; así, el retraso mental cifrado en algunas series entre el 30-50% de los casos, pudiera ser debido al daño producido por la fiebre prolongada y las convulsiones febriles<sup>35</sup>. Aunque parece existir correlación geno-fenotípica en cuanto al grado de disfunción



**Figura 4** Hipoplasia alveolar en un lactante con DEH-X.



**Figura 5** DE hipohidrótica: agenesia dental y característicos dientes cónicos.

glandular, no es posible predecir el riesgo de hipertermia ni valorar la morbimortalidad de los pacientes<sup>40</sup>.

En las formas completas de la enfermedad la facies es peculiar, con prominencia frontal y de la barbilla, puente nasal hundido, labios gruesos y evertidos, orejas grandes y el hueso maxilar ancho y alto<sup>35</sup>. La mayoría de las alteraciones de la morfología craneofacial podrían explicarse por la ausencia de las piezas dentales, aunque también se postula que podrían ser debidas a la alteración de la morfogénesis embrionaria<sup>41</sup>. Además de los rasgos típicos, a partir de la niñez los pacientes suelen presentar piel seca, fina y brillante, hiperpigmentación periocular y finas arrugas periorculares que les confieren un aspecto de envejecimiento prematuro (fig. 6), así como pequeñas lesiones papulosas que remedan las hiperplasias sebáceas<sup>35</sup>. Hasta 2 tercios de los pacientes presentan eccema de tipo atópico, que puede ser de difícil manejo. Es raro encontrar queratodermia palmoplantar que, por el contrario, es un componente clásico de la displasia ectodérmica hidrótica (DEHi) o síndrome de Clouston<sup>42</sup>. Las uñas pueden ser normales o presentar fragilidad, pero no suelen ser excesivamente distróficas<sup>35</sup>.

La anomalía de las glándulas mucosas provoca unas secreciones nasales muy espesas que promueven el desarrollo de infecciones del tracto respiratorio<sup>35,36</sup>. La reducción de la secreción de las glándulas salivales podría, según algunos autores<sup>43</sup>, aumentar el riesgo de caries e infecciones orales fúngicas, así como dificultar la ingesta de alimentos y el habla. La reducción o ausencia de las glándulas de Meibomio, y la disfunción de las glándulas de Moll y Zeiss pueden provocar anomalías palpebrales a partir de la segunda década de la vida<sup>44</sup>; en los oídos el espesor del cerumen puede conducir a la obstrucción del conducto auditivo externo y condicionar una hipoacusia<sup>43</sup>. Las glándulas mamarias pueden ser hipoplásicas o incluso presentar agenesia total<sup>45</sup>, pero el desarrollo sexual es habitualmente normal<sup>35</sup>.

Las mujeres portadoras de un gen ED1 anómalo pueden ser asintomáticas o mostrar manifestaciones clínicas leves o moderadas<sup>46</sup>. Se ha observado que hasta el 70% de ellas

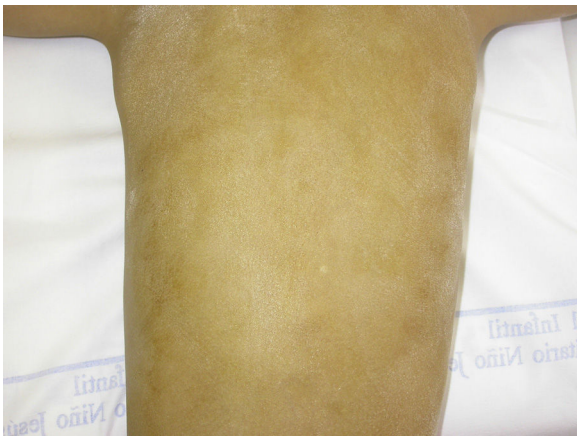
Figura retirada a petición del paciente.

**Figura 6**

muestra algún rasgo sugestivo de la enfermedad<sup>47</sup>. Las manifestaciones más frecuentes son las anomalías dentales, una ligera hipohidrosis y diferentes grados de hipotricosis<sup>46,48</sup>. Es posible encontrar una distribución parcheada del vello corporal, con áreas alopecicas, xeróticas y algo deprimidas de distribución blaschkoide que alternan con áreas normales de piel. Estas áreas afectadas se hacen más evidentes con el bronceado y durante la infancia<sup>46</sup>. En algunas portadoras se ha observado la desviación radial de la falange distal del dedo índice<sup>49</sup>.

**Displasia ectodérmica anhidrótica de herencia autosómica.** Las formas autosómicas de DEH, que son mucho menos frecuentes que las ligadas a X, pueden ser dominantes o recesivas, y se producen en la gran mayoría de los casos por mutaciones en los genes EDAR o EDARADD<sup>19</sup>. Desde el punto de vista clínico, los pacientes afectados por una DEH autosómica son clínicamente indistinguibles de los varones afectados por una DEH-X<sup>50,51</sup>. En general, los pacientes con la forma recesiva presentan anomalías más severas, mientras que el espectro clínico de las formas dominantes es variable<sup>52,53</sup>, y a veces es muy leve, prácticamente igual al que se observa en las portadoras de DEH-X<sup>26,53</sup>. Los portadores heterocigóticos en los patrones recesivos son clínicamente indistinguibles de los individuos genotípicamente normales<sup>54</sup>. La heterogeneidad genética de la DEH, y la similitud clínica entre pacientes con diferentes modos de herencia se explica por la implicación de la ectodisplasia, EDAR y EDARADD en la misma vía, ya que la activación de NFκB a través de la ectodisplasia es necesaria para la iniciación, formación y diferenciación de los derivados ectodérmicos<sup>54</sup>.

**Diagnóstico de las displasias ectodérmicas anhidróticas.** El diagnóstico precoz de las DEH es importante para prevenir las complicaciones en la etapa neonatal, derivadas fundamentalmente del control ineficaz de la temperatura corporal. El diagnóstico clínico es suficiente en las formas completas de la enfermedad, pero puede ser difícil



**Figura 7** DE hipohidrótica: el test de Minor o de yodo-almidón demuestra la ausencia o disminución de la sudoración en los individuos afectados. En este paciente se observaba la práctica ausencia de sudoración en el tronco.

en las formas incompletas y en los portadores de la enfermedad<sup>34,35</sup>. En estos casos es necesario realizar exploraciones complementarias para demostrar la disminución de la sudoración o el número de glándulas ecquinas.

El test de Minor o de yodo-almidón es muy útil para confirmar la ausencia de sudoración, que será generalizada en los individuos afectados y parcheada en las mujeres portadoras, ya que estas poseen glándulas ecquinas normofuncionantes alternando con glándulas hipofuncionantes en áreas de distribución blaschkoide (fig. 7). El examen de grandes áreas del cuerpo, como la espalda, permite ver con mayor facilidad esta distribución en mosaico. Además, es una exploración útil para diferenciar a las portadoras de DEH-X de las mujeres afectadas por una DEH autosómica, en las que se observa una ausencia casi completa de la función de las glándulas sudoríparas<sup>46</sup>. Otros métodos de valoración de la sudoración incluyen la iontoforesis tras aplicar pilocarpina en el antebrazo, el recuento de los poros sudoríparos, el análisis de la conductancia de la piel o la termografía, métodos que suelen ser útiles como herramienta de *screening*, pero que tienen menor sensibilidad en los pacientes con función glandular residual<sup>40</sup>. La biopsia de piel normalmente no es imprescindible para la confirmación, pero la ausencia de glándulas ecquinas ofrece un valor predictivo positivo y una especificidad diagnóstica del 100%<sup>37</sup>. El análisis molecular es el único modo de determinar el gen implicado, de detectar portadores y de confirmar el patrón de herencia, algo imprescindible para ofrecer consejo genético.

**Pronóstico y tratamiento.** Hace años se creía que la tasa de mortalidad de los niños con DEH-X alcanzaba el 30% durante la primera infancia<sup>43</sup>, pero hoy se sabe que el riesgo es menor, en torno a un 13%. Las complicaciones aparecen en los primeros años de la vida debido a la hipertermia y a las infecciones respiratorias, pero una vez pasada la niñez la esperanza de vida es normal<sup>39</sup>. Educar al paciente y a su familia es esencial, ya que deberán evitar situaciones de hipertermia. No es necesario eliminar por completo la actividad física, pero deben conocer los síntomas derivados del exceso de temperatura corporal, como la cefalea, las náuseas y vómitos, la sensación de mareo, el cansancio excesivo

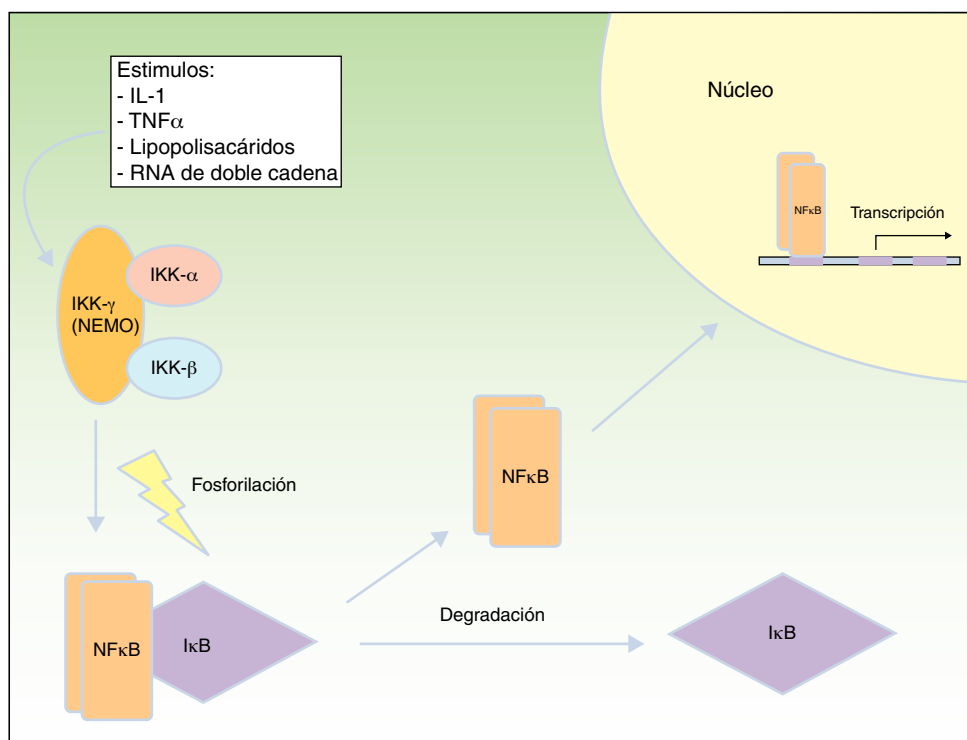
o los calambres musculares, así como las técnicas para disminuir la hipertermia (inmersión en agua, aire acondicionado, bebidas frías, empleo de artilugios refrigerantes, etc.). Los deportes acuáticos son ideales para estos pacientes.

No existe tratamiento para los trastornos del pelo ni para la hiperpigmentación periocular, y los brotes de dermatitis atópica pueden ser difíciles de tratar. Algunos autores han sugerido un incremento en el riesgo de presentar melanoma, por lo que se recomienda hacer una exploración física completa anual en estos pacientes<sup>55</sup>. El manejo de los niños con DEH incluye, además, el cuidado dental precoz para prevenir la hipoplasia maxilar y la atrofia de las encías, que en los casos más severos pueden dificultar la masticación y el desarrollo del lenguaje, y a menudo son causa de un notable problema estético. Otros especialistas involucrados en el cuidado de estos pacientes son el otorrinolaringólogo cuando existen problemas con la secreción nasal y el cerumen ótico, el oftalmólogo si existe sequedad ocular o problemas palpebrales, el neumólogo en caso de infecciones del tracto respiratorio asociadas y, en algunos casos, el psicólogo<sup>36</sup>. La terapia génica con EDA recombinante todavía está en fase experimental, pero parece ofrecer un futuro esperanzador para estos pacientes<sup>56-58</sup>. Finalmente, y al igual que ocurre en otras muchas enfermedades genéticas, los pacientes diagnosticados precisarán tanto información continua sobre su enfermedad como apoyo socioeconómico, por lo que nosotros les recomendamos que contacten con la asociación española de pacientes con DEH (AADE): <http://www.displasiaectodermica.org/>.

#### Vía de señalización del factor nuclear kB

El factor nuclear kB (NFkB) es un factor de transcripción que regula la expresión de múltiples genes implicados en las respuestas inmune e inflamatoria, así como en la reacción frente al estrés, en la adhesión celular y en la protección frente a la apoptosis<sup>59-61</sup>. En la mayoría de las células el NFkB se encuentra inactivado mediante secuestro citoplásmico por la proteína inhibidora de NFkB (Ikb). Varios estímulos, como la interleucina 1 (IL-1), el TNF $\alpha$ , los lipopolisacáridos (endotoxinas bacterianas) y el ARN de doble cadena (infecciones virales) producen la activación de receptores de membrana celular pertenecientes a la familia del TNF, que incluyen EDAR y el receptor activador de NFkB (RANK)<sup>62</sup>. La activación de estos receptores conduce a la degradación de Ikb mediante el complejo IKK que fosforila a Ikb y permite la translocación de NFkB dentro del núcleo, donde induce la transcripción génica, desencadenando respuestas inflamatorias e inmunes críticas en el desarrollo de las células T y B, la función de los osteoclastos y el crecimiento de las células epidérmicas<sup>63</sup>. El complejo IKK consta al menos de 3 subunidades: IKK1/IKK $\alpha$ , IKK2/IKK $\beta$  y NEMO/IKK $\gamma$  (modulador esencial del factor nuclear kB). IKK1 e IKK2 actúan como subunidades catalíticas, mientras que NEMO es una subunidad estructural y reguladora, esencial para que el complejo funcione como una unidad. La ausencia de NEMO resulta en la no actividad de NF-kB en respuesta a los estímulos<sup>64,65</sup>, ya que NEMO es la principal molécula que proporciona esta señalización desde el núcleo al citoplasma<sup>66</sup> (fig. 8).

Tanto la activación como la inhibición de NFkB se han asociado con el desarrollo de enfermedades inflamatorias cutáneas<sup>67</sup>, y se ha demostrado que las mutaciones en



**Figura 8** Vía NEMO y NFκB. NEMO (IKK $\gamma$ ) es el componente regulador del complejo IKK. Ante diferentes estímulos se activa y fosforila a IκB, produciendo su degradación y la liberación de NFκB, que viaja al núcleo celular donde activa genes de transcripción. Modificada de Nelson DL<sup>73</sup>.

2 genes, NEMO e IκB $\alpha$ , originan un grupo heterogéneo de trastornos genéticos entre los que se incluye la incontinencia pigmenti (IP), la DEH con inmunodeficiencia ligada a X (DEH-ID-X), la DEH con inmunodeficiencia, osteopetrosis y linfedema (DEH-ID-OL), y la DEH con inmunodeficiencia de herencia autosómica dominante (DEH-ID-AD) entre otros trastornos<sup>61,68,69</sup>.

**Incontinencia pigmenti.** Es una enfermedad infrecuente, de prevalencia no bien conocida, causada por una alteración molecular en el gen NEMO, el cual se localiza en el cromosoma X (locus Xq28)<sup>70,71</sup>. En torno al 97% de los individuos afectados son mujeres, ya que es letal intraútero para la mayoría de los varones afectados. La mayoría de las mujeres sobreviven debido a la eliminación selectiva de las células que expresan el cromosoma X que presenta la mutación<sup>72</sup>, siendo en ellas la expresividad clínica variable<sup>70,73</sup>. No obstante, los varones también pueden padecer la enfermedad en caso de mosaicismo somático o trisomía XXY<sup>65,74,75</sup>.

Las manifestaciones cutáneas son las más llamativas, pero no las más graves; están presentes en casi el 100% de las pacientes afectadas y aparecen en la etapa neonatal. Las lesiones se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko y clásicamente se dividen en 4 estadios: vesicular, verrucoso, hiperpigmentado y atrófico<sup>65</sup> (fig. 9). Ocasionalmente, los primeros estadios pasan desapercibidos, y las pacientes solo muestran discretas lesiones hiperpigmentadas que pasan desapercibidas hasta que dan a luz una hija afectada. Algunas mujeres, incluso, no presentan manifestaciones a pesar de portar la mutación<sup>73</sup>. Los problemas clínicos de mayor relevancia son los trastornos visuales y las alteraciones neurológicas, pero afortunadamente son menos frecuentes que

las manifestaciones dermatológicas, apareciendo en el 40 y en el 30% de los casos respectivamente<sup>76</sup>. Además, las pacientes pueden presentar otros problemas como alopecia, alteraciones dentales (dientes cónicos o en clavija, hipodontia o anodontia) y distrofia ungueal<sup>73</sup>. Puesto que la revisión profunda de este trastorno se encuentra fuera de nuestros objetivos, remitimos al lector interesado a consultar otras fuentes bibliográficas.

**Displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia ligada a X.** Es una rara enfermedad de herencia recesiva ligada a X que afecta mayoritariamente a varones<sup>77</sup>, aunque se han descrito algunos casos en el sexo femenino<sup>78,79</sup>. La incidencia estimada es de 1 por cada 250.000 recién nacidos<sup>80</sup>. La mayoría de los pacientes presentan pequeñas deleciones o mutaciones *nonsense* en el dominio *zinc finger* (zona ligada a cinc que permite la interacción con otras moléculas) de NEMO, que no provocan una pérdida completa de la activación de NFκB, como ocurre en la IP, sino una función alterada o disminuida de la vía NF-κB<sup>77</sup>.

Tanto los varones como las mujeres con DEH-ID-X tienen madres con lesiones cutáneas que recuerdan a la incontinencia pigmenti, así como manifestaciones variables de DEH, entre las que se incluyen los dientes cónicos<sup>81,82</sup>. Algunos pacientes presentan prominentes venas superficiales<sup>83</sup>. También se ha descrito un fenotipo cutáneo con afectación inicial de las áreas intertriginosas de aspecto seborreico que progresa a eritrodermia y que recuerda al de otros pacientes con inmunodeficiencias congénitas como la inmunodeficiencia combinada severa o el síndrome de Omenn<sup>84</sup>. En algún caso se ha observado lesiones de IP, demostrándose la complejidad y solapamiento entre las diferentes





**Figura 9** Incontinencia pigmentaria: distintos aspectos clínicos. A. Estadio vesiculoso en un neonato. B. Lesiones lineales hiperpigmentadas en las extremidades inferiores en un estadio más tardío. C. Agenesia dental y presencia de dientes cónicos. D. Distrofia ungueal, con traquioniquia y piqueteado de la placa ungueal.

enfermedades derivadas de la alteración de NEMO<sup>81</sup>. Los pacientes con DEH-ID-X presentan una pobre respuesta inflamatoria secundaria a la alteración de la respuesta celular frente a citoquinas proinflamatorias (IL-1beta, IL-18 y TNF-alfa)<sup>60</sup>. La inmunodeficiencia más común es una disgamaglobulinemia con niveles normales o bajos de IgG, pero también pueden existir niveles elevados de IgA, IgM e IgE<sup>85</sup>. Además se han descrito defectos en la activación de las células *natural killer* (NK), una disminución en la producción de TNF e IL-12, una respuesta anómala a la estimulación por polisacáridos con incapacidad para formar anticuerpos específicos frente a *Streptococcus pneumoniae* y una producción retrasada o ausente de isohemaglutininas<sup>77,85,86</sup>. Por todo ello, además del característico fenotipo de la DEH, estos pacientes presentan infecciones bacterianas serias y recurrentes en el tracto respiratorio bajo, la piel y los tejidos blandos, los huesos, el tracto gastrointestinal y las meninges<sup>65,87</sup>. Los gérmenes patógenos son habitualmente bacterias piógenas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Pseudomonas* spp., así como micobacterias, citomegalovirus, virus herpes simple y *Pneumocystis jiroveci*<sup>80</sup>. Aunque las complicaciones infecciosas son consideradas generalmente las más amenazantes para la vida, los defectos de señalización de NF- $\kappa$ B también aumentan el riesgo de enfermedades inflamatorias, en particular de colitis inflamatoria<sup>80</sup>.

Las mujeres portadoras tienen manifestaciones diversas, desde una dentadura normal a ligera hipodontia o dientes cónicos. Anecdóticamente se ha descrito el caso de 2 mujeres que presentaron pigmentación moteada de la piel<sup>77</sup>.

*Displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia autosómica dominante*. En los casos de herencia

dominante los pacientes presentan una mutación de I $\kappa$ B $\alpha$  que impide la fosforilación y degradación de la proteína I $\kappa$ B $\alpha$ , resultando en una activación alterada de NF $\kappa$ B<sup>88</sup>. Estos pacientes presentan las características clásicas de la DEH, junto con una inmunodeficiencia de células T que da lugar a infecciones recurrentes y defectos inmunológicos<sup>89</sup>. Aunque los pacientes con mutaciones en NEMO e I $\kappa$ B $\alpha$  comparten algunas manifestaciones clínicas, sus fenotipos inmunológicos son distintos<sup>90</sup>. Estos pacientes presentan una profunda deficiencia de células T caracterizada por la pérdida de células CD45RO+ y la alteración de la estimulación de los linfocitos vía receptor de células T *in vitro*, con incapacidad para responder a la estimulación por el TNF $\alpha$ , presentando una producción de anticuerpos anómala y una mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, de manera similar a lo que ocurre en los pacientes con mutaciones de NEMO. Sin embargo, estos pacientes tienen una actividad normal de las células NK, por lo que no presentan infecciones por micobacterias<sup>89</sup>. Parece que mutaciones hipomórficas en el codón de parada (*stop codon*) de I $\kappa$ B $\alpha$  podrían producir una menor alteración de la activación de NF- $\kappa$ B, dando lugar a una inmunodeficiencia menos grave<sup>88</sup>.

Las mutaciones en el *stop codon* del gen NEMO resultan en la DEH-ID-OL<sup>77</sup>. Al igual que los niños con DEH-ID-X, estos presentan manifestaciones cutáneas de DEH, pueden presentar lesiones cutáneas similares a la IP, y tienen anomalías en la respuesta inflamatoria<sup>85,91</sup>. La inmunodeficiencia es particularmente severa, por lo que sufren infecciones inusuales y agresivas desde la primera infancia, frecuentemente mortales<sup>60,65</sup>. Las características clínicas distintivas son la osteopetrosis y el linfedema, que se creen debidas a una alteración en la señalización de RANK, un receptor

de la familia del TNF presente en las células progenitoras de osteoclastos<sup>87,92</sup>, cuya diferenciación y funcionamiento dependen de NF- $\kappa$ B<sup>69</sup>. En estos pacientes la diferenciación osteoclástica está abolida o severamente disminuida, lo cual determina la aparición de unos huesos densos pero frágiles<sup>92</sup>. Por otro lado, el gen NEMO codifica al receptor 3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR3), un activador de la vía NF $\kappa$ B<sup>93</sup> cuya señalización se vería interferida, dando lugar a una disfunción de los vasos linfáticos y el linfedema característico<sup>69</sup>.

Las mujeres portadoras de una mutación hipomórfica en el gen NEMO pueden ser asintomáticas o tener varias manifestaciones de incontinencia pigmentaria<sup>69,94</sup>.

**Diagnóstico de los trastornos derivados de NEMO/I $\kappa$ B $\alpha$ .** Las mutaciones del gen NEMO deben tenerse en cuenta en niños con una extensa dermatitis de tipo seborreico o atópico de curso recalcitrante, particularmente cuando concurren rasgos faciales de DEH o hay historia materna de IP<sup>84</sup>. Se recomienda biopsiar las erupciones cutáneas presentes en los pacientes con DEH-ID ya que pueden desarrollar lesiones similares a la IP después de la infancia<sup>81</sup>.

**Tratamiento.** El manejo de las manifestaciones de DEH es similar al comentado en el apartado anterior. El tratamiento de la inmunodeficiencia puede incluir terapias inmunes y el manejo agresivo de las infecciones, incluyendo profilaxis frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, micobacterias, citomegalovirus, virus herpes simple y *Pneumocystis jiroveci*<sup>80</sup>. Con todo, la morbilidad y la mortalidad son significativas<sup>77</sup>. El trasplante de células hematopoyéticas ofrece la posibilidad de la reconstitución inmune, pero conlleva los riesgos inherentes a la inmunosupresión<sup>69</sup>. Aunque hay pocos datos publicados al respecto, parece que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos podría corregir la inmunodeficiencia asociada a las enfermedades por mutación de NEMO o I $\kappa$ B $\alpha$ ; sin embargo, las mutaciones causantes de la enfermedad no son exclusivamente hematopoyéticas, por lo que las manifestaciones constitucionales no inmunes no se corrigen con el trasplante, e incluso parece que la colitis inflamatoria podría empeorar al corregir la inmunodeficiencia<sup>95</sup>.

## Alteración de reguladores de la transcripción y/o expresión de determinados genes

### Trastornos derivados de mutaciones en p63

El gen p63, también conocido como TP63 (*tumor protein 63*), se localiza en el cromosoma 3 (locus 3q27) y codifica el factor de transcripción p63, involucrado en el desarrollo ectodérmico. Las regiones de mayor importancia biológica son el dominio *DNA binding domain* (zona que permite la transactivación mediante la unión de la proteína p63 con el ADN), el dominio *Sterile Alpha Motif* (SAM), que se cree que participa en la interacción entre proteínas, y el dominio de inhibición de la transactivación (TID), localizado al lado del dominio SAM y que podría tener un papel representativo en equilibrar los efectos de diferentes isoformas de TP63<sup>96</sup>. La proteína p63 se expresa muy tempranamente durante la embriogénesis y desempeña un papel esencial en la inducción de la diferenciación y proliferación de la epidermis, así como en otros procesos, incluyendo el desarrollo facial y de los miembros<sup>96-98</sup>. Es posible que la ausencia de expresión

de la misma durante el desarrollo temprano de las estructuras ectodérmicas bloquee una cadena de interacciones entre epitelio y mesénquima, interfiriendo la morfogénesis normal<sup>99</sup>. Además, p63 regula la expresión de P-cadherina, un regulador crítico del desarrollo del pelo<sup>100</sup>.

Mutaciones heterocigóticas en el gen p63 son responsables de al menos 6 síndromes diferentes que combinan DE, hendidura orofacial y malformaciones de los miembros<sup>101</sup>. El síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio/paladar hendido (EEC) es el prototipo de estos síndromes, entre los que también se encuentran el anquilobléfaron-displasia ectodérmica-labio/paladar hendido (AEC), *limb-mammary syndrome* (LMS), *acro-dermato-ungual-lacrimon-tooth syndrome* (ADULT), el síndrome Rapp-Hodgkin (RHS) y la *split-hand/foot malformation* (SHFM4). Todos ellos presentan al menos una de las características claves del síndrome EEC<sup>101</sup>. Existe una fuerte correlación geno-fenotípica que depende de la localización de la mutación en p63<sup>96</sup>. Los residuos aminoácidos más frecuentemente mutados son R204, R227, R279, R280 y R304. El fenotipo relacionado con la mutación en R204 es muy similar al fenotipo completo del síndrome EEC, pero los pacientes presentan menor frecuencia de hipohidrosis y hendidura orofacial; las mutaciones del aminoácido R227 se asocian raramente con hendidura orofacial y sindactilia, pero tienen mayor incidencia de problemas renales e hipohidrosis, así como ausencia de alteraciones auditivas; la mutación en R279 es la única que origina anquilobléfaron, y suele asociarse a ectrodactilia (deformidad de las extremidades en la que hay ausencia de partes o dedos completos, adoptando las manos o los pies una forma que recuerda a las pinzas de una langosta); los pacientes con mutación en R280 presentan frecuentes signos cutáneos y sindactilia, pero no hipohidrosis ni problemas auditivos o renales; por último, la mutación en R304 se relaciona con un alto porcentaje de hendidura orofacial, sindactilia y alteraciones auditivas<sup>101</sup>.

**Síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio/paladar hendido.** El síndrome EEC es relativamente común. Aunque pueden aparecer casos esporádicos, la mayoría presentan una herencia autosómica dominante<sup>102</sup>. El 98% de los pacientes con el fenotipo clásico presenta mutaciones en el gen p63, generalmente mutaciones puntuales localizadas en el dominio de unión al ADN, y solo ocasionalmente en los dominios SAM y TID<sup>96</sup>. Se han identificado al menos 30 mutaciones diferentes, de las cuales 5 (las mutaciones en los aminoácidos R204, R227, R279, R280 y R304 de p63) son responsables del 86% de los casos<sup>101</sup>.

Las alteraciones más frecuentes son las malformaciones en los miembros, la DE y la hendidura orofacial (fig. 10), seguidas de las anomalías del conducto lacrimal, malformaciones genitales y la sordera, aunque existe una gran variabilidad clínica intra e interfamiliar<sup>103</sup>. Entre las alteraciones de los miembros las más representativas son la ectrodactilia y la sindactilia (fig. 11). Como signos de displasia ectodérmica pueden presentar pelo escaso, hipopigmentado, ausencia de cejas y pestañas y alopecia. La piel suele ser fina, seca y de aspecto atópico, y las uñas son distróficas y pueden mostrar piqueteado. Se han descrito lesiones periorales y queilitis angular en las comisuras orales de estos pacientes, que pudieran ser debidas a los cambios anatómicos provocados por la cirugía reconstructiva



**Figura 10** Síndrome EEC: paciente con ectrodactilia, paladar hendido, anodontia y disgenesia dental.

realizada para el labio/paladar hendido<sup>104,105</sup>. También se han descrito alteraciones dentales como hipodontia o anodontia, así como propensión a la caries debido a un defecto en el esmalte y una alteración en la función de las glándulas salivares. La hendidura orofacial es frecuente y se puede acompañar de hipoplasia maxilar y malar. La estenosis del conducto lacrimal contribuye a la queratitis, que a veces se asocia a fotofobia<sup>101</sup>. También puede haber anomalías uro y anogenitales (micropene, hipospadias, septo vaginal e hipoplasia de los genitales femeninos), insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, hipoplasia tímica o retraso mental<sup>106,107</sup>. Se han descrito casos aislados de asociación con nevus blanco esponjoso<sup>108</sup>, así como con micrognatia, fisura del paladar blando y glosptosis (secuencia de Pierre Robin), pero se desconoce la relevancia de dicha asociación<sup>109</sup>.

El diagnóstico prenatal mediante ecografía desempeña un importante papel en el diagnóstico del síndrome EEC, no solo porque la detección de ectrodactilia y labio/paladar hendido pueden alertar al clínico, sino también para la detección de anomalías genitourinarias graves asociadas<sup>107</sup>. *Síndrome anquilobléfaron-displasia ectodérmica-labio/paladar hendido*. El trastorno AEC es un cuadro autosómico dominante que se produce como resultado de mutaciones sin sentido en el dominio SAM de la proteína p63,



**Figura 11** Síndrome EEC: ectrodactilia y sindactilia, las 2 alteraciones de los miembros más características de la enfermedad.



**Figura 12** Síndrome AEC: la paciente presenta una hendidura palpebral disminuida, pelo escaso y labio leporino (reparado quirúrgicamente).

implicado en la interacción con otras proteínas involucradas en la regulación de la transcripción y del desarrollo de los anejos cutáneos. La tríada clínica característica consiste en anquilobléfaron, defectos ectodérmicos y labio/paladar hendido (fig. 12)<sup>110</sup>. El anquilobléfaron consiste en la presencia de bandas fibrosas entre los párpados que impiden su apertura y movimiento normal. Las anomalías ectodérmicas son similares a las de otras DE<sup>96</sup>, y junto a las mismas pueden observarse erosiones cutáneas en el cuero cabelludo, la cabeza, el cuello, los pliegues, las palmas y las plantas que cicatrizan con dificultad y tienden a la sobreinfección. En la parte superior del tronco curan dejando una cicatrización residual de patrón cribiforme, reticulado, estrellado o punteado. Aunque se desconocen las razones exactas de las erosiones y de la pobre curación de las heridas, el papel de la proteína p63 en la formación de las células basales y la diferenciación de la epidermis podría contribuir<sup>111</sup>. En el momento del nacimiento los pacientes pueden presentar lesiones erosivas, eritrodermia congénita, descamación ictiosiforme e incluso membrana colodión, manifestaciones que inicialmente hacen pensar en una epidermolísis ampollosa o un trastorno de la queratinización<sup>111</sup>. Las alteraciones de la pigmentación también son frecuentes, tanto hipo como hiperpigmentación (fig. 13). En los grandes pliegues se observa una hiperpigmentación reticulada que se acentúa con la edad, mientras que en la cara se observa una característica hipopigmentación periocular con aspecto de máscara que mejora con el paso de los años. Prácticamente todos los pacientes presentan alteraciones de la sudoración<sup>111</sup>. El grado de alopecia es variable, y no parece relacionarse con la edad o con el grado de erosiones previas del cuero cabelludo. El cabello puede ser grueso, hirsuto, frágil, o con aspecto deslustrado, y presenta pigmentación variable e incluso bitonalidad (algunos cabellos pigmentados y otros pálidos). Son frecuentes las alteraciones



**Figura 13** Síndrome AEC: alteraciones de la pigmentación en el pliegue inguinal, con zonas de hipopigmentación en la zona central del pliegue y áreas de hiperpigmentación reticulada en la zona periférica y la vulva.

del tallo del pelo, incluyendo *pili annulati*, *pili torti*, *pili canaliculi* o indentaciones irregulares, entre otros<sup>112</sup>. La afectación ungueal también es variable (fig. 14) y abarca desde la anoniquia completa a la leve descamación de la placa ungueal<sup>111</sup>. Otras anomalías cutáneas ocasionales incluyen el borramiento de los dermatoglifos, la hiperqueratosis palmo-plantar, la queratodermia punctata, la hiperlinealidad y la hiperqueratosis en codos y rodillas<sup>111</sup>.

La dismorfia facial incluye, además del paladar y el labio hendidos, orejas pequeñas o malformadas, hipoplasia maxilar, ausencia de dientes permanentes y disminución de la longitud de la hendidura palpebral. También es habitual encontrar retraso estatoponderal, sindactilia, atresia de los conductos naso-lacrimales, otitis media recurrente, pérdida auditiva e hipospadias<sup>96</sup>. Algunos individuos presentan neutropenia de etiología indeterminada y pueden tener infecciones cutáneas y óticas recurrentes que pueden progresar a bacteriemia y sepsis<sup>96</sup>.

Cualquier neonato con eritrodermia y presencia de labio/paladar hendido debe hacer sospechar un síndrome AEC, especialmente si existen otros signos cutáneos como las erosiones en el cuero cabelludo o en la piel, aunque el anquilobléfaron no siempre está presente. La biopsia de piel, poco específica, muestra leve hiperqueratosis, atrofia



**Figura 14** Síndrome AEC: alteraciones ungueales de distinta severidad en las uñas de la mano.

epidérmica, pigmentación basal y/o incontinencia pigmentaria, y un plexo vascular superficial prominente con un ligero infiltrado perivascular de predominio linfocítico<sup>112</sup>.

El primer objetivo del tratamiento es prevenir las erosiones cutáneas, por lo que se debe evitar la limpieza vigorosa de la piel. La infección secundaria de las heridas puede dificultar su curación, por lo que es recomendable extremar la higiene diaria y aplicar antisépticos en las erosiones. La administración de antibióticos durante largos periodos parece que únicamente consigue una mejoría mínima o temporal de las lesiones. Algunos autores han sugerido que el empleo de corticoides<sup>113,114</sup> o las dosis bajas de doxiciclina<sup>115</sup> pueden ser útiles para reducir la inflamación y mejorar la cicatrización, pero debe valorarse su empleo por la posibilidad de efectos secundarios. Futuras estrategias terapéuticas están bajo investigación, incluyendo terapia génica, así como el empleo de células madre epidérmicas para regenerar la piel afectada<sup>111</sup>.

**Síndrome acro-dermato-ungueal-lacrimon-dental.** Los síndromes EEC y ADULT son considerados trastornos alélicos con rasgos clínicos que se solapan como las anomalías ectodérmicas, las anomalías de los miembros y las alteraciones dentales. La principal diferencia es la hendidura orofacial, que está ausente en el síndrome ADULT<sup>116</sup>. Este síndrome se produce por mutaciones que afectan al dominio TID, implicado en la transactivación del gen p63<sup>117</sup>. Hasta el momento se han descrito 5 mutaciones de este gen, 2 de las cuales se han identificado también en pacientes con síndrome EEC<sup>118</sup>.

**Síndrome de miembros y mamas.** Este síndrome, de herencia autosómica dominante, se produce por mutaciones en los dominios SAM y TID del gen p63<sup>119</sup>. Sus características clínicas se solapan con las de los síndromes EEC, AEC, ADULT y Rapp-Hodgkin, así como con el síndrome cúbito-mamario (causado por mutaciones en el gen TBX3-locus 12q24.1)<sup>120</sup>. Se caracteriza por ectrodactilia, hipoplasia de las glándulas mamarias y de los pezones, paladar hendido (sin labio hendido) y ausencia de anomalías en el pelo o la piel. Otras manifestaciones incluyen estenosis del conducto lacrimal, pérdida auditiva, anomalías urogenitales, displasia de la nariz, hipohidrosis, hipodontia y displasia gonadal<sup>99,120</sup>.

La diferenciación entre LMS y EEC se basa en 3 hallazgos<sup>120</sup>: a) la hipoplasia de las glándulas mamarias y pezones, presentes en todos los casos de LMS, y solo ocasionalmente en el EEC; b) las alteraciones del pelo y la piel, ausentes en los pacientes con LMS; y c) la presencia de labio hendido, que solo presentan los pacientes con síndrome EEC.

**Síndrome de Rapp-Hodgkin.** Se trata de un trastorno de herencia autosómica dominante<sup>121</sup>, producido por mutaciones que, al igual que en el síndrome AEC, afectan al dominio SAM, lo cual explica el considerable solapamiento clínico y molecular que existe entre estos 2 síndromes<sup>96,122</sup>. Para algunos autores ambos síndromes deberían ser considerados como un mismo trastorno<sup>121-127</sup>.

#### Síndrome trico-dento-óseo

Es un trastorno de herencia autosómica dominante producido por diferentes mutaciones del gen DLX3, que se localiza en el cromosoma 17 (locus 17q21). Este gen, responsable también de la amelogénesis imperfecta, codifica la proteína DLX3<sup>128</sup>, que se expresa durante la embriogénesis y participa en la diferenciación de los derivados ectodérmicos, el

tejido óseo y el tejido cartilaginoso<sup>129</sup>. Las manifestaciones clínicas son variables e incluyen alteraciones del esmalte dental, anomalías ungueales, pelo rubio y rizado, esclerosis y engrosamiento de los huesos del cráneo y alteraciones radiográficas como hipocalcificación y taurodontismo<sup>130</sup>.

### Síndrome de Witkop

También conocido como síndrome de dientes y uñas o disgenesia ungueal e hipodontia, este trastorno autosómico dominante se debe a una mutación en el gen *MSX1*, localizado en el cromosoma 4 (locus 4p16.1). El gen *MSX1* interviene en la formación de determinados dientes (premolares, primeros molares y terceros molares) y de las uñas, en las que determina el grosor e integridad de la lámina ungueal<sup>131</sup>. Las características clínicas típicas son la displasia ungueal y la hipodontia, pero existe una considerable variabilidad en la expresión clínica. Aunque en algunos casos se han descrito alteraciones del cabello (fino o grueso), la mayoría de los individuos no presentan alteraciones en el cabello ni en la función de las glándulas sudoríparas<sup>132</sup>.

### Síndrome Ellis-van Creveld

Es un trastorno de herencia autosómica recesiva que se puede producir por mutación de los genes *EVC* o *EVC2*, siendo el fenotipo clínicamente indistinguible en cualquiera de los 2 casos<sup>133-135</sup>. Por otra parte, en aproximadamente el 30% de los casos con síndrome EVC no se encuentran mutaciones en ninguno de estos 2 genes, lo que sugiere que podría existir una mayor heterogeneidad genética<sup>136</sup>. Se caracteriza por alteraciones óseas, displasia ungueal, anomalías orofaciales y malformaciones cardiovasculares<sup>137</sup>. Los pacientes presentan talla baja, acortamiento acromesomélico de los miembros (más llamativo en el extremo distal) y pecho estrecho. Es frecuente encontrar polidactilia, sindactilia, genu valgo y diversas alteraciones dentales<sup>137,138</sup>.

### Disostosis acrodental de Weyers

Esta entidad es un trastorno autosómico dominante cuyas mutaciones se localizan en los genes *EVC* y *EVC2*<sup>133,134,137</sup>. El patrón hereditario y la menor severidad fenotípica permiten distinguir este síndrome del EVC<sup>133</sup>. Su expresividad clínica es variable, caracterizándose por talla baja, hipotelorismo, orejas prominentes, polidactilia postaxial, anomalías orales (dientes irregulares, pequeños, con forma de clavija e hipodontia) y oncodistrofia (uñas displásicas o hipoplásicas)<sup>133,137</sup>.

## Grupo 2

### Displasia ectodérmica hidrótica

La DEHi o síndrome de Clouston se produce por mutaciones en el gen *GJB6*, localizado en el cromosoma 13 (locus 13q11-q12.1), que codifica la conexina 30<sup>139</sup>. Es un trastorno autosómico dominante particularmente común entre la población franco-canadiense<sup>140</sup>, y que solo excepcionalmente aparece *de novo*<sup>141</sup>. Las mutaciones en este gen también originan otros trastornos como la sordera neurosensorial autosómica dominante (*DFNA3*) y la autosómica recesiva (*DFNB1*)<sup>142</sup>.



**Figura 15** Displasia ectodérmica hidrótica. Cabello escaso y de aspecto tosco (cortesía de la doctora Isabel Febrer).

Las conexinas son proteínas transmembrana que facilitan la comunicación intercelular<sup>140</sup>. Las moléculas de conexina forman hexámeros, llamados conexones, que interaccionan con otros conexones de células adyacentes para formar canales de unión intercelular o *union gaps*<sup>142</sup>. Estos canales permiten la difusión de pequeñas moléculas entre células y median el intercambio de señales y nutrientes, coordinando las actividades celulares y la respuesta a estímulos. En la piel se han identificado más de 10 conexinas diferentes. Cada conexina parece tener unas propiedades específicas, y su mutación produce también un trastorno cutáneo distinto. Así, la DEHi y el síndrome KID<sup>140</sup> están provocadas por mutaciones en los genes *GJB6* y *GBJ2*, que codifican las conexinas 30 y 26 respectivamente<sup>142</sup>. Estas 2 conexinas comparten el 76% de sus aminoácidos y se coexpresan en la capa córnea, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos<sup>140</sup>. Este solapamiento, a pesar de una diferente expresión tisular de las conexinas 26 y 30, implica algunas funciones comunes y quizá una interacción directa de ambas en muchos epitelios ectodérmicos. De hecho, ambas comparten características clínicas como la distrofia ungueal, la pérdida de pelo y la queratodermia plantar, y recientemente se ha descrito un paciente con una mutación en la conexina 30 cuyas manifestaciones clínicas eran similares a las del síndrome KID<sup>140</sup>.

Los 3 principales rasgos clínicos de la DEHi son la pérdida de pelo, la distrofia ungueal y la queratodermia palmoplantar<sup>140</sup> (figs. 15 y 16). En contraste con la DEH, estos pacientes presentan tanto una dentadura como una función normal de las glándulas sudoríparas y sebáceas<sup>140,143</sup>. Las alteraciones del pelo se manifiestan como atriquia o hipotricosis que pueden empeorar progresivamente<sup>140</sup>; el pelo, fino y de crecimiento lento,



**Figura 16** Displasia ectodérmica hidrótica. Distrofia ungueal en las uñas de los pies (cortesía de la doctora Isabel Febrer).

presenta una estructura desorganizada y una birrefringencia disminuida<sup>144</sup>. Las mujeres presentan calvicie total, mientras que los varones presentan una expresión que varía desde un pelo rubio con áreas focales de alopecia hasta la alopecia total<sup>145</sup>. Las cejas y las pestañas son escasas o ausentes, así como el vello púbico y axilar<sup>140</sup>. Las alteraciones ungueales oscilan entre una apariencia casi normal y la micro o anoniquia; la lámina ungueal puede presentar engrosamiento, descamación, cambios de coloración, estriación y onicolisis<sup>140</sup>. Las alteraciones ungueales de estos pacientes pueden recordar a las de la paquioniquia congénita<sup>146</sup>. Algunos pacientes presentan también una queratodermia palmoplantar difusa y una discreta hiperpigmentación de la piel, particularmente evidente bajo el borde libre de las uñas y sobre las articulaciones digitales, las rodillas y los codos<sup>140,147</sup>. Se han descrito varios pacientes que presentaban siringofibroadenomas ecricos<sup>148,149</sup>, y un caso aislado de pseudoainhum congénito<sup>150</sup>. Finalmente, el cuadro clínico puede acompañarse de estrabismo, conjuntivitis, pterigium, cataratas<sup>143</sup>, sordera neurosensorial, polidactilia y sindactilia<sup>147</sup>, pero no existe dismorfismo facial y el desarrollo físico general es normal.

### Síndrome de Zlotogora-Ogur o displasia ectodérmica con paladar hendido

Este trastorno de herencia autosómica recesiva se produce por mutaciones en el gen PVRL1 (*poliovirus receptor-like 1*), localizado en el cromosoma 11 (locus 11q23.2), que codifica a la proteína nectina-1<sup>151</sup>. Las nectinas son moléculas de adhesión celular calcio-independientes que actúan en las uniones intercelulares cooperando o no con las cadherinas. Hasta el momento se conocen 4 tipos diferentes de nectinas<sup>152</sup>. La nectina-1 se expresa en varios tejidos ectodérmicos, incluyendo la piel, los dientes y el pelo, fundamentalmente a nivel del estrato espinoso<sup>153</sup>. La mutación de este gen origina también la hendidura orofacial no sindrómica (OFC7)<sup>154</sup>. Los hallazgos clínicos característicos incluyen manifestaciones de displasia ectodérmica, labio/paladar hendido bilateral, retraso mental y sindactilia<sup>155</sup>. El cabello es escaso y corto, y a partir de la quinta década de la vida puede haber alopecia completa.

Las cejas son escasas, especialmente en la zona lateral. También se observa xerosis cutánea, dermatoglifos hipoplásicos e hiperqueratosis palmoplantar progresiva. Entre las alteraciones dentales podemos encontrar retraso de la erupción dental, microdontia, hipodontia y anodontia. Las uñas son normales o levemente displásicas. Los pacientes presentan una facies peculiar, ovalada, con unas orejas de gran tamaño en anteversión. La sindactilia, que puede ser parcial, está frecuentemente presente en los dedos 2, 3 y 4, y en ocasiones es bilateral<sup>151</sup>. Otras manifestaciones incluyen sordera, anomalías genitourinarias o renales, anomalías del pezón y lordosis lumbar y variable retraso mental<sup>156</sup>. El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con el síndrome EEC, con el que comparte la mayoría de las manifestaciones. La principal diferencia es el modo de herencia (el EEC es un trastorno autosómico dominante) y las malformaciones de los miembros, principalmente ectrodactilia, que aparecen en el 85% de los casos de EEC<sup>103,156</sup>.

En agosto de 2010 se describió una segunda nectinopatía debida a la alteración de la nectina 4, codificada en el gen PVRL4. Se trata de un síndrome similar al comentado en este apartado, conocido como *Ectodermal dysplasia-Syndactyly Syndrome* (EDSS), pero sin paladar hendido<sup>152</sup>.

### Síndrome de displasia ectodérmica-fragilidad cutánea

Este trastorno autosómico recesivo, recientemente reclasificado dentro de las epidermolisis ampollosas simples, se debe a una mutación en el gen de la placofilina (PKP1), localizado en el cromosoma 1 (locus 1q32)<sup>157</sup>. La PKP1 es un componente estructural de los desmosomas que se expresa en los epitelios escamosos estratificados, el miocardio, las meninges y parte de los ganglios linfáticos<sup>158</sup>. Como el resto de las epidermolisis ampollosas se caracteriza por una gran fragilidad cutánea ante los traumatismos, eritema generalizado, alopecia, distrofia ungueal y queratodermia focal con dolorosas fisuras (fig. 17). Algunos pacientes presentan hipohidrosis, pero los dientes son normales en todos los casos<sup>157</sup>. El estudio histológico muestra espacios intercelulares ensanchados, separación de los queratinocitos, hendiduras intraepidérmicas, queratinocitos acantolíticos y diferentes grados de disqueratosis<sup>159</sup>, pero hasta la fecha no se ha descrito el desarrollo de carcinomas cutáneos.

### Síndrome displasia ectodérmica-ectrodactilia-distrofia macular

El síndrome displasia ectodérmica-ectrodactilia-distrofia macular (DEEM) es un trastorno autosómico recesivo que se produce por una mutación del gen CDH3, localizado en el cromosoma 16 (locus 16q22.1) y que codifica la proteína cadherina-3<sup>160,161</sup>. Las cadherinas son moléculas de adhesión calcio-dependientes, con varios dominios extracelulares, una región transmembrana y otra intracelular. El extremo intracelular se une a la beta-catenina, implicada en la transcripción y adhesión celular. La expresión de CDH3 durante la embriogénesis desempeña un importante papel en el desarrollo normal. Se expresa al menos en la región orofacial y en los arcos faríngeos, así como en las extremidades, y podría ejercer un papel importante en la morfología



**Figura 17** Síndrome de displasia ectodérmica-fragilidad cutánea. El paciente presenta pelo corto, escaso y rizado, eritema difuso, queilitis fisurada y zonas erosionadas. En la actualidad este síndrome se ha reclasificado dentro de las epidermolisis ampollosas simples.

de la mano humana<sup>161</sup>. Clínicamente, el síndrome DEEM se caracteriza por sindactilia, degeneración de la retina y cabello escaso<sup>160</sup>, aunque existe una significativa variabilidad clínica. Además de sindactilia, en algunos casos bilateral, puede haber ausencia de una o varias falanges o dedos totalmente hipoplásicos. Las manos suelen estar más afectadas que los pies<sup>161</sup>. Otro de los signos claves es la degeneración progresiva de la retina, con pérdida gradual de la visión. Se observa una prominente pigmentación en el polo posterior de la retina, junto con atrofia macular. Los pacientes muestran también hipotricosis con escasas cejas y pestañas y alteraciones dentales (hipodontia y dientes pequeños y muy separados)<sup>162</sup>.

### Displasia odonto-onico-dérmica

Es un trastorno autosómico recesivo que se debe a mutaciones en el gen WNT10A, localizado en el cromosoma 2 (locus 2q35)<sup>163</sup>. Los genes WNT codifican una gran familia de glucoproteínas implicadas en una vía de señalización que es crucial para el desarrollo de los derivados ectodérmicos durante la embriogénesis y la vida adulta<sup>164,165</sup>. Así, WNT10A es importante para la formación de los dientes y los folículos pilosos, así como para la regeneración de la epidermis, las papilas linguales y la función de las glándulas sudoríparas<sup>164</sup>. Aunque la entidad se denomina displasia odonto-onico-dérmica debido a la afectación del pelo, sería más adecuado llamarla displasia trico-odonto-onico-dérmica<sup>163</sup>. Entre las lesiones cutáneas es característica la aparición en la región facial de unas placas

eritematosas de aspecto reticulado, telangiectásico y atrófico, que se intensifican con el calor<sup>166,167</sup>. También es frecuente la hiperqueratosis palmoplantar, que se acompaña de hiperhidrosis y fisuración dolorosa<sup>168,169</sup>. Otras alteraciones incluyen la presencia de una lengua suave con papilas reducidas o ausentes, queratosis pilar<sup>170</sup>, hipotricosis, alteraciones dentales y alteraciones ungueales<sup>167</sup>. Algunos pacientes presentan un ligero retraso mental<sup>169</sup>. Diferentes mutaciones en este mismo gen son responsables de otra displasia ectodérmica de herencia autosómica recesiva, el síndrome de Schopf-Schulz-Passarge, con el que comparte ciertos rasgos clínicos (hipodontia, distrofia ungueal, queratodermia palmoplantar, lengua suave, hiperhidrosis e hipotricosis), pero estos pacientes además presentan otros rasgos como quistes en los párpados, y un riesgo aumentado para desarrollar tumores cutáneos<sup>165,171</sup>.

En conclusión, las displasias ectodérmicas son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de difícil clasificación y con grandes similitudes clínicas. Los hallazgos biomoleculares de los últimos años nos han acercado a una clasificación clínico-funcional útil en la práctica clínica, pues relacionan las diferentes alteraciones genéticas en varias vías funcionales con un fenotipo particular. Sin embargo, dentro de las displasias ectodérmicas aún son muchos los trastornos cuya alteración genética no ha sido estudiada o identificada. No obstante, es importante que el dermatólogo conozca los principales síntomas y signos clínicos de estos trastornos para poder orientar el diagnóstico. Además, es importante identificar a las portadoras para poder ofrecerles consejo genético.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de la correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Sadler TW. Langman embriología médica: con orientación clínica. 10.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 69–90.
2. Priolo M. Ectodermal dysplasias: an overview and update of clinical and molecular-functional mechanism. Am J Med Genet A. 2009;149A:2003–13.

3. McKusick V. Mendelian Inheritance in Man: A catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 12<sup>a</sup> ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1998.
4. Itin PH. Rationale and background as basis for a new classification of the ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:1973–6.
5. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guique P, Mas-moudi S, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD and WNTA10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat*. 2011;32:70–2.
6. Danz DFG. Sechste Bemerkung. Von Menschen ohne Haare und Zahne. *Stark Arch Geb Frauen Neugeb Kinderkr*. 1792;4:684.
7. Thurnam J. Two cases in which the skin, hair and teeth were imperfectly developed. *Med Chir Trans*. 1848;31:71–82.
8. Darwin C. The variation of animals and plants under domestication. 2nd ed. London: John Murray; 1975. p. 319.
9. Weech AA. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect): a report of two cases. *Am J Dis Child*. 1929;37:766–90.
10. Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet*. 1994;53:153–62.
11. Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. Ectodermal dysplasias: not only «skin» deep. *Clin Genet*. 2000;58:415–30.
12. Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet*. 2001;38:579–85.
13. Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasia. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:351–5.
14. Irvine AD. Towards a unified classification of the ectodermal dysplasias: Opportunities outweigh challenges. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:1970–2.
15. DiGiovanna JJ, Priolo M, Itin P. Approach towards a new classification for ectodermal dysplasias: integration of the clinical and molecular knowledge. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:2068–70.
16. Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, Pispa J, Thesleff I, Srivastava AK, et al. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1661–9.
17. Yan M, Wang LC, Hymowitz SG, Schilbach S, Lee J, Goddard A, et al. Two-amino acid molecular switch in an epithelial morphogen that regulates binding to two distinct receptors. *Science*. 2000;290:523–7.
18. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, et al. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature*. 2001;414:913–6.
19. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic dysplasia. *Nat Genet*. 1999;22:366–9.
20. Hofmann K. The molecular nature of apoptotic signaling proteins. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:1113–28.
21. Bonnert TP, Garka KE, Parnet P, Sonoda G, Testa JR, Sims JE. The cloning and characterization of human MyD88: a member of an IL-1 receptor related family. *FEBS Lett*. 1997;402:81–4.
22. Yan M, Zhang Z, Brady JR, Schilbach S, Fairbrother WJ, Dixit VM. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr Biol*. 2002;12:409–13.
23. Cui CY, Schlessinger D. EDA signaling and skin appendage development. *Cell Cycle*. 2006;5:2477–83.
24. HGMD database [consultado 7 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=EDAR>
25. Moya-Quiles MR, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Glover G, Guillén-Navarro E. A compound heterozygous mutation in the EDAR gene in a Spanish family with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:307–10.
26. Valcuende-Cavero F, Martínez F, Pérez-Pastor G, Oltra S, Ferrer I, Tomás-Cabedo G, et al. Autosomal-dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by a novel mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1508–10.
27. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldim K, Hadj-Rabia S, et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat*. 2007;28:703–9.
28. Zonana J. Hypohidrotic (anhidrotic) ectodermal dysplasia: molecular genetic research and its clinical applications. *Semin Dermatol*. 1993;12:241–6.
29. Kobiela K, Kobiela A, Roszkiewicz J, Wierzbza J, Limon J, Trzeciak WH. Mutations in the EDA gene in three unrelated families reveal no apparent correlation between phenotype and genotype in the patients with an X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet*. 2001;100:191–7.
30. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by a mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*. 1996;13:409–16.
31. Pääkkönen K, Cambiaghi S, Novelli G, Ouzts LV, Penttinen M, Kere J, et al. The mutation spectrum of the EDA gene in X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat*. 2001;17:349.
32. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, Tardivel A, Tschopp J, et al. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A. *J Bio Chem*. 2001;276:18819–27.
33. Cañueto J, Zafra-Cobo MI, Ciria S, Unamuno P, González-Sarmiento R. A novel EDA gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:722–5.
34. The Executive and Scientific Advisory Boards of the National Foundation for Ectodermal Dysplasias. Scaling skin in the neonate: a clue to the early diagnosis of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). *J Pediatr*. 1989;114:600–2.
35. Anoop TM, Simi S, Mini PN, Ramachandran M, Jabbar PK, Rajakumari PK, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:268–70.
36. Lu PD, Schaffer JV. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Dermatol Online J*. 2008;14:22.
37. Rouse C, Siegfried E, Breer W, Nahass G. Hair and sweat glands in families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: further characterization. *Arch Dermatol*. 2004;140:850–5.
38. Crawford PJ, Aldred MJ, Clarke A. Clinical and radiographic dental findings in X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 1991;28:181–5.
39. Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H. Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy. *Early Hum Dev*. 2010;86:397–9.
40. Schneider H, Hammersen J, Preisler-Adams S, Huttner K, Rascher W, Bohring A. Sweating ability and genotype in individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 2011;48:426–32.
41. Lexner MO, Bardow A, Bjorn-Jorgensen J, Hertz JM, Almer L, Kreiborg S. Anthropometric and cephalometric measurements in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10:203–15.
42. Sandhu K, Handa S, Kanwar AJ. Anhidrotic ectodermal dysplasia with palmoplantar keratoderma: an unusual presentation. *Int J Dermatol*. 2007;46:631–3.



43. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child.* 1987;62:989-96.
44. Allali J, Roche O, Monnet D, Brezin A, Renard G, Dufier JL. Anhidrotic ectodermal dysplasia: «congenital ameibomia». *J Fr Ophtalmol.* 2007;30:525-8.
45. Alcón Saez JJ, Elía Martínez MA, Elía Martínez I, Pont Colomer M, Lurbe Ferrer E. Amastia and athelia as an exceptional presentation of hypohidrotic ectodermal dysplasia in an adolescent female. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:289-90.
46. Cambiaghi S, Restano L, Pääkkönen K, Caputo R, Kere J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol.* 2000;136:217-24.
47. Freire-Maia N, Pinheiro M. Carrier detection in Christ-Siemens-Touraine syndrome (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia). *Am J Hum Genet.* 1982;34:672-4.
48. Kerr CB, Wells RS, Cooper KE. Gene effect in carriers of anhidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1966;3:169-76.
49. Pinheiro M, Freire-Maia N. Christ-Siemens-Touraine syndrome - a clinical and genetic analysis of a large Brazilian kindred: I. Affected females. *Am J Med Genet.* 1979;4:113-22.
50. Munoz F, Lestringant G, Sybert V, Frydman M, Alswaini A, Frosard PM, et al. Definitive evidence for an autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia clinically indistinguishable from the more common X-linked disorder. *Am J Hum Genet.* 1997;61:94-100.
51. Tariq M, Wasif N, Ahmad W. A novel deletion mutation in the EDAR gene in a Pakistani family with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 2007;157:207-9.
52. Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, Calvas P, Vincent MC. Mutations in EDAR account for one-quarter of non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat.* 2006;27:255-9.
53. Lind LK, Stecksén-Blicks C, Lejon K, Schmitt-Egenolf M. EDAR mutations in autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in two Swedish families. *BMC Med Genet.* 2006;7:80.
54. Bibi N, Ahmad S, Ahmad W, Naeem M. Molecular genetic analysis of consanguineous Pakistani families with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Australas J Dermatol.* 2011;52:37-42.
55. Gregoriou S, Rigopoulos D, Vergou T, Korfitis C, Menegakis G, Kontochristopoulos G. Should we consider hypohidrotic ectodermal dysplasia as a possible risk factor for malignant melanoma? *J Cutan Med Surg.* 2007;11:188-90.
56. Gaide O, Schneider P. Permanent correction of an inherited ectodermal dysplasia with recombinant EDA. *Nat Med.* 2003;9:614-8.
57. Casal ML, Lewis JR, Mauldin EA, Tardivel A, Ingold K, Favre M, et al. Significant correction of disease after postnatal administration of recombinant ectodysplasin A in canine X-linked ectodermal dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2007;81:1050-6.
58. Mauldin EA, Gaide O, Schneider P, Casal ML. Neonatal treatment with recombinant ectodysplasin prevents respiratory disease in dogs with X-linked ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2045-9.
59. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature.* 2000;405:466-72.
60. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet.* 2000;11:2371-5.
61. Puel A, Picard C, Ku CL, Smahi A, Casanova JL. Inherited disorders of NF-kappaB-mediated immunity in man. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:34-41.
62. Courtois G, Smahi A, Israël A. A NEMO/IKKgamma: linking NF-kappaB to human disease. *Trends Mol Med.* 2001;7:427-30.
63. Aradhya S, Nelson DL. NF-kappaB signaling and human disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11:300-6.
64. Rothwarf DM, Zandi E, Natoli G, Karin M. IKK-gamma is an essential regulatory subunit of the I kappa B kinase complex. *Nature.* 1998;395:297-300.
65. Bruskner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:116-24.
66. Huang TT, Wuerzberger-Davis SM, Wu ZH, Miyamoto S. Sequential modification of NEMO/IKKgamma by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF-kappaB activation by genotoxic stress. *Cell.* 2003;115:565-76.
67. Ulvmar MH, Sur I, Mémet S, Toftgard R. Timed NF-kappaB inhibition in skin reveals dual independent effects on development of HED/EDA and chronic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2584-93.
68. Orange JS, Levy O, Geha RS. Human disease resulting from gene mutations that interfere with appropriate nuclear factor-kappaB activation. *Immunol Rev.* 2005;203:21-37.
69. Roberts CM, Angus JE, Leach IH, McDermott EM, Walker DA, Ravenscroft JC. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). *Eur J Pediatr.* 2010;169:1403-7.
70. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:169-87.
71. Jin DY, Jeang KT. Isolation of full-length cDNA and chromosomal localization of human NF-kappaB modulator NEMO to Xq28. *J Biomed Sci.* 1999;6:115-20.
72. Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in incontinentia pigmenti type 2. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1777-83.
73. Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:282-8.
74. Buinauskaitė E, Buinauskaiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:492-5.
75. Feito-Rodríguez M, García-Macarrón J, Bravo-Burguillos ER, Vera-Casaño A, de Lucas-Laguna R. Incontinentia pigmenti: three new cases that demonstrate it is not only a matter of women. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:112-5.
76. Cohen PR. Incontinentia pigmenti: clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cutis.* 1994;54:161-6.
77. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet.* 2000;67:1555-62.
78. Kosaki K, Shimasaki N, Fukushima H, Hara M, Ogata T, Matsuo N. Female patient showing hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (HED-ID). *Am J Hum Genet.* 2001;69:664-5.
79. Martínez-Pomar N, Muñoz-Saa I, Heine-Suner D, Martín A, Smahi A, Matamoros N. A new mutation in exon 7 of NEMO gene: late skewed X-chromosome inactivation in an incontinentia pigmenti females patient with immunodeficiency. *Hum Genet.* 2005;118:458-65.
80. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:725-33.

81. Chang TT, Behshad R, Brodell RT, Gilliam AC. A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immunodeficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:316–20.
82. Pachlopnik Schmid JM, Junge SA, Hossle JP, Schneider EM, Roosnek E, Seger RA, et al. Transient hemophagocytosis with deficient cellular cytotoxicity, monoclonal immunoglobulin M gammopathy, increased T-cell numbers, and hypomorphic NEMO mutations. *Pediatrics.* 2006;117:1049–56.
83. Orstavik KH, Kristiansen M, Knudsen GP, Storhaug K, Vege A, Eiklid K, et al. Novel splicing mutation in the NEMO (IKK-gamma) gene with severe immunodeficiency and heterogeneity of X-chromosome inactivation. *Am J Med Genet A.* 2006;140:31–9.
84. Mancini AJ, Lawley LP, Uzel G. X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by NEMO mutation: early recognition and diagnosis. *Arch Dermatol.* 2008;144:342–6.
85. Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol.* 2001;2:223–8.
86. Orange JS, Brodeur SR, Jain A, Bonilla FA, Schneider LC, Kretschmer R, et al. Deficient natural killer cell cytotoxicity in patients with IKK-gamma/NEMO mutations. *J Clin Invest.* 2002;109:1501–9.
87. Döffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signalling. *Nat Genet.* 2001;27:277–85.
88. McDonald DR, Mooster JL, Reddy M, Bawle E, Secord E, Geha RS. Heterozygous N-terminal deletion of IkappaBalpha results in functional nuclear factor kappaB haploinsufficiency, ectodermal dysplasia, and immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:900–7.
89. Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, Döffinger R, Cancrini C, Bonnet M, et al. A hypermorphic IkappaBalpha mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2003;112:1108–15.
90. Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb).* 2005;85:53–64.
91. Mansour S, Woffendin H, Mitton S, Jeffery I, Jakins T, Kenwrick S, et al. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet.* 2001;99:172–7.
92. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:3540–5.
93. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet.* 2000;25:153–9.
94. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1210–7.
95. Fish JD, Duerst RE, Gelfand EW, Orange JS, Bunin N. Challenges in the use of allogeneic hematopoietic SCT for ectodermal dysplasia with immune deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:217–21.
96. Fete M, van Bokhoven H, Clements SE, Mc Keon F, Roop DR, Koster MI, et al. International Research Symposium on Ankyloblepharon-Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1885–93.
97. King EK, Weinberg WC. p63: defining roles in morphogenesis, homeostasis and neoplasia of the epidermis. *Mol Carcinog.* 2007;46:716–24.
98. Koster MI, Roop DR. The role of p63 in development and differentiation of the epidermis. *J Dermatol Sci.* 2004;34:3–9.
99. Guazzarotti L, Caprio C, Rinne TK, Bosoni M, Pattarino G, Mauri S, et al. Limb-mammary syndrome (LMS) associated with internal female genitalia dysgenesis: a new genotype/phenotype correlation? *Am J Med Genet.* 2008;146A:2001–4.
100. Shimomura Y, Wajid M, Shapiro L, Christiano AM. P-cadherin is a p63 target gene with a crucial role in the developing human limb bud and hair follicle. *Development.* 2008;135:743–53.
101. Rinne T, Hamel B, van Bokhoven H, Brunner HG. Pattern of p63 mutations and their phenotypes-update. *Am J Med Genet A.* 2006;140A:1396–406.
102. Barrow LL, van Bockoven H, Daac-Hirsch S, Andersen T, van Beersum SE, Gorlin R, et al. Analysis of the p63 gene in classical EEC syndrome, related syndromes, and non-syndromic orofacial clefts. *J Med Genet.* 2002;39:559–66.
103. Roelfsema NM, Cobben JM. The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorphol.* 1996;5:115–27.
104. Pierre-Louis M, Byer-Parsons T, Burkhart CN, Morrell DS. Perioral lesions in ectrodactyly, ectodermal dysplasia, clefting syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:658–60.
105. León-Mateos A, Monteagudo B, Rodríguez L. Patient with «lobster-claw» hands and feb: ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:822–3.
106. Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes. *J Med Genet.* 2002;39:377–81.
107. Chuangsuwanich T, Sunsaneevithayakul P, Muangsomboon K, Limwongse C. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome presenting with a large nephrogenic cyst, severe oligohydramnios and hydrops fetalis: a case report and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2005;25:210–5.
108. Dalben GS, Cursino HA, Barbosa BA, Costa B, Consolaro A. White sponge nevus in a patient with EEC syndrome. *Dermatol Online J.* 2010;16:7.
109. Johnson SE, Tatum SA, Thomson LL. Pierre Robin sequence in a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorrhinolaryngol.* 2002;66:309–13.
110. 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.
111. Julapalli MR, Scher RK, Syber VP, Siegfried EC, Bree AF. Dermatologic findings of ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1900–6.
112. Dishop M, Bree A, Hicks M. Pathologic features of skin and hair in ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1935–41.
113. Hofman D, Moore K, Cooper R, Eagle M, Cooper S. Use of topical steroids on chronic leg ulcers. *J Wound Care.* 2007;16:227–30.
114. Shwayder TA, Lane AT, Miller ME. Hay-Wells syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:399–402.
115. Siegfried E, Bree A, Fete M, Sybert VP. Skin erosions and wound healing in ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip and/or palate. *Arch Dermatol.* 2005;141:1591–4.
116. Avitan-Hersh E, Indelman M, Bergman R, Sprecher E. ADULT syndrome caused by a mutation previously associated with EEC syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:643–5.

117. Reisler TT, Patton MA, Meagher PP. Further phenotypic and genetic variation in ADULT syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:2495–500.
118. Amiel J, Bougeard G, Francannet C, Ranclin V, Munnich A, Lyonnet S, et al. TP63 mutation in ADULT syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:642–5.
119. Van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, Sangiorgi E, Gurrieri F, Duijff PH, et al. P63 gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am H Hum Genet*. 2001;69:481–92.
120. Van Bokhoven H, Jung M, Smits AP, van Beersum S, Rüschen-dorf F, van Steensel M, et al. Limb mammary syndrome: a new genetic disorder with mammary hypoplasia, ectrodactyly, and other hand/foot anomalies maps to human chromosome 3q27. *Am J Hum Genet*. 1999;64:538–46.
121. Clements SE, Techanukul T, Holden ST, Mellerio JE, Dorkins H, Escande F, et al. Rapp-Hodgkin and Hay-Wells ectodermal dysplasia syndromes represent a variable spectrum of the same genetic disorder. *Br J Dermatol*. 2010;163:624–9.
122. Kannu P, Savarirayan R, Ozoemena L, White SM, McGrath JA. Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome: the clinical and molecular overlap with Hay-Wells syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140:887–91.
123. Bertola DR, Kim CA, Albano LM, Scheffer H, Meijer R, van Bokhoven H. Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet*. 2004;66:79–80.
124. Dianzani I, Garelli E, Gustavsson P, Carando A, Gustafsson B, Dahl N, et al. Rapp-Hodgkin and AEC syndromes due to a new frameshift mutation in the TP63 gene. *J Med Genet*. 2003;40:e133.
125. Steele JA, Hansen H, Arn P, Kwong PC. Spectrum of phenotypic manifestations from a single point mutation of the p63 gene, including new cutaneous and immunologic findings. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:415–9.
126. Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, Menni S, Caputo R. Rapp-Hodgkin and AEC syndrome: are they the same entity? *Br J Dermatol*. 1994;130:97–101.
127. Prontera P, Escande F, Cocchi G, Donti E, Martini A, Sensi A. An intermediate phenotype between Hay-Wells and Rapp-Hodgkin syndromes in a patient with a novel P63 mutation: confirmation of a variable phenotypic spectrum with a common aetiology. *Genet Couns*. 2008;19:397–402.
128. Price JA, Bowden DW, Wright JT, Pettenati MJ, Hart TC. Identification of a mutation in DLX3 associated with tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum Molec Genet*. 1998;7:563–9.
129. Wright JT, Hong SP, Simmons D, Daly B, Uebelhart D, Luder HU. DLX3 c.561\_562delCT mutation causes attenuated phenotype of tricho-dento-osseous syndrome. *Am J Med Genet*. 2008;146A:343–9.
130. Wright JT, Kula K, Hall K, Simmons JH, Hart TC. Analysis of the tricho-dento-osseous syndrome genotype and phenotype. *Am J Med Genet*. 1997;72:197–204.
131. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, et al. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69:67–74.
132. Memarpour M, Shafiei F. Witkop tooth and nail syndrome: a report of three cases in a family. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:281–5.
133. Ye X, Song G, Fan M, Shi L, Jabs EW, Huang S, et al. A novel heterozygous deletion in the EVC2 gene causes Weyers acrofacial dysostosis. *Hum Genet*. 2006;119:199–205.
134. Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis. *Nat Genet*. 2000;24:283–6.
135. Ruiz-Perez VL, Tompson SW, Blair HJ, Espinoza-Valdez C, Lapunzina P, Silva EO, et al. Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003;72:728–32.
136. Tompson SW, Ruiz-Pérez VL, Blair HJ, Barton S, Navarro V, Robson JL, et al. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutation in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. *Hum Genet*. 2007;120:663–70.
137. Ruiz-Pérez VL, Goodship JA. Ellis van-Creveld Syndrome and Weyers acrofacial dysostosis are caused by cilia-mediated diminished response to hedgehog ligands. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C:341–51.
138. Cahuana A, Palma C, Gonzáles W, Geán E. Oral manifestations in Ellis-van Creveld syndrome: report of five cases. *Pediatr Dent*. 2004;26:277–82.
139. Lamartine J, Muñoz Essenfelder G, Kibar Z, Lanneluc I, Callouet E, Laoudj D, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet*. 2000;2:142–4.
140. Jan AY, Amin S, Ratajczak P, Richard G, Sybert P. Genetic heterogeneity of KID syndrome: identification of a Cx30 gene (GJB6) mutation in a patient with KID syndrome and congenital atrichia. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1108–13.
141. Smith FJ, Morley SM, McLean WH. A novel connexin 30 mutation in Clouston syndrome. *J Invest Dermatol*. 2002;118:530–2.
142. Essenfelder GM, Bruzzone R, Lamartine J, Charollais A, Blanchet-Bardon C, Barbe MT, et al. Connexin30 mutations responsible for hidrotic ectodermal dysplasia cause abnormal hemichannel activity. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1703–14.
143. Wilkey WD, Stevenson GH. Family with inherited ectodermal dystrophy. *Can Med Assoc J*. 1945;53:226–30.
144. Scrivner CR, Solomons CC, Davies E, Williams M, Bolton J. A molecular abnormality of keratin in ectodermal dysplasia. *J Pediatr*. 1965;67:946.
145. Gagnon CA, Berg SZ, Moeschler JB. Clouston hydrotic ectodermal dysplasia: report of a large New England family. *Am J Hum Genet*. 1989;45:121.
146. Van Steensel MA, Jonkman MF, van Geel M, Steiljen PM, McLean WH, Smith FJ. Clouston syndrome can mimic pachonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2003;121:1035–8.
147. Tan E, Tay YK. What syndrome is this? Hidrotic ectodermal dysplasia (Clouston syndrome). *Pediatr Dermatol*. 2000;17:65–7.
148. Mascaró JM. Considérations sur les tumeurs fibro-épithéliales: le syringofibroadénome eccrine. *Ann Dermatol Syphil*. 1963;90:146–53.
149. Poonawalla T, Xia L, Patten S, Stratman EJ. Clouston syndrome and eccrine syringofibroadenomas. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:157–61.
150. Jain K, Jain VK, Aggarwal K, Bansal A. Clouston syndrome associated with severe congenital pseudo-ainhum. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:342–4.
151. Zlotogora J, Zilberman Y, Tenenbaum A, Wexler MR. Cleft lip and palate, pili torti, malformed ear, partial syndactyly of fingers and toes, and mental retardation: a new syndrome? *J Med Genet*. 1987;24:291–3.
152. Brancati F, Fortugno P, Bottillo I, Lopez M, Josselin E, Boudghene-Stambouli O, et al. Mutations in PVRL4 encoding cell adhesion molecule nectin-4, cause ectodermal dysplasia-syndactyly syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;87:265–73.
153. Matsushima H, Utani A, Endo H, Matsuura H, Kakuta M, Nakamura Y, et al. The expression of nectin-1alpha in normal human skin and various skin tumours. *Br J Dermatol*. 2003;148:755–62.
154. Sözen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernández Iglesias JE, Spritz RA. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic,

- non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nature Genet.* 2001;29:141–2.
155. Rodini ES, Richieri-Costa A. Autosomal recessive ectodermal dysplasia, cleft lip/palate, mental retardation, and syndactyly: the Zlotogora-Ogur syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;36:473–6.
156. Zlotogora J. Syndactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate. *J Med Genet.* 1994;31:957–9.
157. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:931–50.
158. Ersoy-Evans S, Erkin G, Fassih H, Chan I, Paller AS, Sürücü S, et al. Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome resulting from a new homozygous mutation, 888delC, in the desmosomal protein plakophilin 1. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:157–61.
159. Bergman R, Sprecher E. Histopathological and ultrastructural study of ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:333–8.
160. Albrechtsen B, Svendesen IB. Hypotrichosis, syndactyly, and retinal degeneration in two siblings. *Acta Derm Venereol.* 1956;36:96–101.
161. Kjaer KW, Hansen L, Schwabe GC, Marques-de-Faria AP, Eiberg H, Mundlos S, et al. Distinct CDH3 mutations cause ectodermal dysplasia, ectrodactyly, macular dystrophy (EEM syndrome). *J Med Genet.* 2005;42:292–8.
162. Senecky Y, Halpern GJ, Invar D, Attias J, Shohat M. Ectodermal dysplasia, ectrodactyly and macular dystrophy (EEM syndrome) in siblings. *Am J Med Genet.* 2001;101:195–7.
163. Adaimy L, Chouery E, Megarbane H, Mrouech S, Delague V, Nicolas E, et al. Mutations in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2007;81:821–8.
164. Nawaz S, Klar J, Wajid M, Aslam M, Tariq M, Schuster J, et al. WNT10A missense mutation associated with a complete odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1600–5.
165. Kantaputra P, Sripathomsawat W. WNT10A and isolated hypodontia. *Am J Med Genet A.* 2011;15:1119–22.
166. Zirbel GM, Ruttum MS, Post AC, Esterly NB. Odonto-onycho-dermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 1995;133:797–800.
167. Adams BB. Odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:732–3.
168. Fadhil M, Ghabra TA, Deeb M, Der Kaloustian VM. Odontoonycho-dermal dysplasia: a previously apparently undescribed ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet.* 1983;14:335–46.
169. Arnold WP, Merckx MAW, Steijlen PM. Variant of odontoonycho-dermal dysplasia? *Am J Med Genet.* 1995;59:242–4.
170. Mégarbané H, Haddad M, Delague V, Renoux J, Boehm N, Mégarbané A. Further delineation of the odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *Am J Med Genet.* 2004;129A:193–7.
171. Bohring A, Stamm T, Spaich C, Haase C, Spree K, Hehr U, et al. WNT10A mutations are a frequent cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. *Am J Hum Genet.* 2009;85:97–105.