

## Caso clínico

## Síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID). Comunicación de dos casos y revisión de la bibliografía

Socorro Isela Méndez Baca,\* Eduardo Zamora Santos,\*\* Laura Juárez Navarrete,\*\*\* Edmundo Velásquez González,\*\*\*\* Angélica Beirana Palencia<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se comunica el caso de dos pacientes, uno de sexo masculino de 16 años de edad, y el otro de sexo femenino de 12 años de edad, ambos con diagnóstico de síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID). En los dos casos, el diagnóstico se estableció desde la etapa neonatal, motivo por el cual han recibido estrecho y constante seguimiento de los servicios de Dermatología del Hospital Central Militar, del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Centro Dermatológico Pascua. El síndrome de KID se vincula con tumores malignos, especialmente carcinoma de células escamosas.

**Palabras clave:** síndrome de queratitis, ictiosis y sordera, VPH, queratitis, ictiosis, sordera.

### ABSTRACT

We report the case of two patients: male of 16 years old, and female of 12 years old, both diagnosed with keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome. In both cases, the diagnosis was established since neonatal period, for that they have received constant monitoring of dermatology services at Hospital Central Militar, Centro Médico Nacional Siglo XXI and Centro Dermatológico Pascua. KID syndrome is associated with malignant tumors, especially squamous cell carcinoma.

**Key words:** KID syndrome, human papillomavirus, keratitis, ichthyosis, deafness.

### CASO CLÍNICO 1

**U**n adolescente de 16 años de edad, hijo de padres jóvenes consanguíneos (primos) y con cuatro hermanos aparentemente sanos, fue hospitalizado a los 14 días de vida de-

bido a lesiones dérmicas eritematosas generalizadas. Fue atendido durante un año en el Hospital Central Militar, y después referido al Instituto Nacional de Pediatría, en donde se le diagnosticó sordera a causa del síndrome de queratitis, ictiosis y sordera. A los seis años de edad comenzó a sufrir opacidad corneal (Figura 1) que se identificó como queratitis vascularizante progresiva, la cual redujo de forma notoria su agudeza visual. En el Centro Dermatológico Pascua se le trataron infecciones repetidas por *C. albicans* y *S. aureus*. Padeció varios episodios de hiperqueratosis severa intermitente, que se manejaron de manera conservadora y sintomática (Figuras 2 a 4, fotos anexas de seis a siete años de edad). A los 11 años experimentó un aumento considerable en extensión y grosor de sus lesiones, hiperqueratosis palmo-plantar puntata y distrofia ungueal. La dermatosis de este paciente es eritroqueratodermia parecida a la variabilis y no dermatosis ictiosiforme. La biopsia practicada con muestras de zonas bajo sospecha de carcinoma espinocelular dio como resultado VPH 33 de alto riesgo en el área glútea. Se le administró radioterapia a dosis total de 5,040 rads dividida en 20 fracciones, acitretina 43 a dosis oral de 25 mg cada 24 horas e imiquimod en crema una vez diaria cada tercer día. En la audiometría se encontró sordera neurosensorial

\* Dermatóloga adscrita al Hospital Central Militar. Residente del curso de posgrado de cirugía dermatológica y cirugía dermatooncológica en el Centro Dermatológico Pascua.

\*\* Médico adscrito al servicio de Dermatología.

\*\*\* Jefe de enseñanza del servicio de Dermatología. Hospital Central Militar.

\*\*\*\* Jefe del servicio de Dermatología Pediátrica, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

<sup>1</sup> Médica adscrita al servicio de pediatría, Centro Dermatológico Pascua.

Correspondencia: Dra. Laura Juárez Navarrete. Servicio de Dermatología, Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho, esq. Juan Cabral, col. Residencial Militar, CP 11200, México, DF. Recibido: julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Méndez-Baca SI, Zamora-Santos E, Juárez-Navarrete L, Velásquez-González E, Beirana-Palencia A. Síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID). Comunicación de dos casos y revisión de la bibliografía. Dermatol Rev Mex 2010;54(5):300-305.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



Figura 1. Apariencia típica de la cara.



Figura 2. Trastornos de la queratinización de aspecto vegetante.



Figura 3. Queratodermia palmo-plantar puntata.



Figura 4. Onicodistrofia.

bilateral, por lo que se le implantará un auxiliar auditivo para apoyarlo en su interacción con el entorno, ya que su agudeza visual también continuará disminuyendo hasta llegar a la ceguera. Cabe mencionar que su desarrollo intelectual ha sido normal. Hasta el momento, el paciente continúa en vigilancia.

## CASO CLÍNICO 2

Una paciente atendida en el servicio de Dermatología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI fue internada a los 20 días de vida con diagnóstico de probable displasia ectodérmica anhidrótica autosómica recesiva, establecido por el servicio de Genética. Tenía dermatosis generalizada constituida por escama gruesa adherente, alopecia universal y distrofia ungueal; sin embargo, se descartó el diagnóstico debido a que la radiografía de maxilar con técnica para germen dentario reveló el desarrollo de los dientes, entonces se sugirió que se trataba de síndrome de queratitis, ictiosis y sordera. A los dos meses se solicitó la realización de la prueba de potenciales auditivos evocados, la cual indicó hipoacusia profunda bilateral. En el examen oftalmológico se encontró desepitelización corneal geográfica vascularizada de ambos ojos, que fue tratada con hipromelosa al 5%, cromoglicato de sodio y cloranfenicol. A los 18 meses se recomendó el uso de un auxiliar auditivo para altas frecuencias. Hasta la fecha, se mantiene el seguimiento der-



**Figura 5.** Caso 2. Imagen clínica de la paciente.

matológico de la paciente, ya que sufre candidosis ungueal y en el área del pañal, la cual ha sido corroborada mediante cultivo, así como infecciones bacterianas agregadas que han respondido a los antibióticos. Se le ha dado tratamiento sintomático con queratolíticos, antisépticos locales, antimicóticos y emolientes.

## HISTORIA

En 1915, Burns describió un raro síndrome en un joven de 16 años de edad, compuesto por ictiosis, eritrodermia, sordera y queratitis vascular. A partir de entonces, se diagnosticó a un número sorprendente de pacientes con términos como “eritroqueratodermia atípica con sordera” o “eritrodermia ictiosiforme atípica”, pero en 1981 Skinner propuso el acrónimo de KID (queratitis, ictiosis y sordera).<sup>1</sup>



**Figura 6.** Aspecto ictiosiforme.

Este síndrome congénito no afecta sólo a la piel, sino también a los demás tejidos ectodérmicos, como el epitelio corneal y el oído interno.

En un artículo de revisión se encontró que de 61 pacientes diagnosticados hasta 1993, 95% tenía sordera neurosensorial, 89%, eritroqueratodermia, 79%, queratitis vascularizante, 79%, alopecia y 41%, hiperqueratosis reticulada de las palmas y las plantas, todo lo cual constituye los criterios mayores para el diagnóstico. En el mismo artículo se concluye que el acrónimo KID no define al padecimiento, ya que la ictiosis no es una manifestación cutánea principal y no todos los pacientes tienen queratitis en una etapa temprana, por esta razón se le debería llamar síndrome KED (defectos ectodérmicos y sordera).<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Afecta a hombres y mujeres por igual, con ligero predominio en pacientes caucásicos, pero también se han informado casos de pacientes de raza negra, latinos, indios,

chinos y japoneses. Hasta la fecha se ha publicado un centenar de casos. Su mecanismo de herencia es incierto, aunque se supone que sigue una transmisión vertical.<sup>3</sup>

## ETIOPATOGENIA

El síndrome es una displasia ectodérmica que puede ser causada por una mutación en la conexina 26 codificada por el gen GJB2, la cual se encuentra en el cromosoma 13. Ésta es una proteína de membrana que se une con hemicanales hexaméricos vecinos para formar canales intracelulares conocidos como uniones gap, los cuales llevan información entre las células que es esencial para el control de la diferenciación epidérmica y para la migración y proliferación de los queratinocitos. La conexina 26, formada por 26 kDa y 226 aminoácidos, se ubica en el folículo piloso y las glándulas ecrinas y, en menor magnitud, en los queratinocitos basales de las palmas y las plantas.<sup>4,5</sup>

Las conexinas 26, 30 y 31 se expresan en el epitelio estratificado de la córnea y la epidermis. Las anomalías en estas proteínas pueden inducir sordera neurosensorial y alteraciones de la piel.<sup>6</sup>

Es particularmente frecuente una mutación que sustituye el ácido aspártico por asparragina en el codón 50 (D50N).

Se ha descrito que el síndrome de ictiosis tipo hystrix con sordera (HID) y el síndrome queratitis, ictiosis y sordera son idénticos molecular y clínicamente, por lo que se concluye que se trata del mismo padecimiento. Ambos están vinculados con la conexina 26 y sólo se distinguen por la edad de inicio, los síntomas y el grado de afectación de las palmas y las plantas.<sup>7</sup>

## CUADRO CLÍNICO

### Características cutáneas

Las alteraciones en la piel se observan desde el nacimiento o a las pocas semanas de vida, por lo general durante los tres primeros meses; pueden ser: piel seca, eritrodermia transitoria, placas hiperqueratósicas distribuidas simétricamente y delimitadas, con base eritematosa y superficie verrugosa; se localizan en las rodillas, los codos, la cara, el oído externo, la piel cabelluda y las pequeñas articulaciones. En algunos individuos se aprecia engrosamiento difuso de la piel con aspecto granuloso, uñas distróficas (adelgazadas, deformes, frágiles e hipoplásicas), leuco-

niquia, pelo delgado y alopecia en la piel cabelluda, las pestañas y las cejas.

La queratosis folicular aparece en la superficie extensora de las extremidades, la piel cabelluda y la nariz. Algunos sujetos tienen ictiosis o dermatosis ictiosiformes que son secundarias y concomitantes con placas hiperqueratósicas. En casi todos los enfermos se ve hiperqueratosis palmo-plantar con patrón reticulado.

Los pacientes pueden tener carcinoma epidermoide en la piel y la mucosa oral, leucoplaquia en la lengua y la mucosa bucal, así como carcinoma de la lengua; esta complicación significativa puede aparecer incluso en la infancia temprana y acortar las expectativas de vida.

Se ha reportado que los sujetos con síndrome de queratitis, ictiosis y sordera tienen tumores en la piel que se originan en el folículo piloso y que se diagnostican como:

- I. Quiste triquilemal en lesiones tempranas.
- II. Proliferación de tumor triquilemal en lesiones de duración moderada.
- III. Proliferación maligna de tumor triquilemal en lesiones avanzadas.<sup>8</sup>

Puede observarse una severa desfiguración que se distingue por foliculitis de la piel cabelluda, hidradenitis supurativa y acné quístico, todo ello secundario a la oclusión folicular; éste es un fenotipo inusual vinculado con una nueva mutación (C119T) en la unión gap, donde se sustituye una valina por una alanina en el codón 40 de la conexina 26.<sup>9</sup>

El 96% de los casos refiere síntomas oculares que pueden aparecer desde el nacimiento hasta los 20 años de edad, y son: fotofobia, blefaritis crónica, ulceración corneal con rotura de la membrana de Descemet y conjuntivitis. Los defectos epiteliales se deben a queratitis vascularizante, formación de paño corneal, leucoma y cicatrización que causan un deterioro progresivo de la agudeza visual que termina en ceguera.<sup>10</sup> La enfermedad se puede agravar por sequedad severa del ojo, incluso se describió un caso de ausencia completa del lagrimal. Recientemente se incluyó en la patogenia la deficiencia del sistema límbico.<sup>11,12</sup>

Se han intentado diferentes procedimientos quirúrgicos para mejorar la función visual, como la queratectomía superficial, el trasplante límbico de pacientes HLA relacionados, el trasplante de membrana amniótica y la tarsorrafia lateral, así como inmunosupresión sistémica con ciclosporina; sin embargo, sigue formándose paño corneal con recurrentes defectos epiteliales.<sup>13</sup>

### Características auditivas

Casi todos los pacientes sufren alteraciones auditivas. Mediante estudios de audiometría y potenciales evocados, en algunos casos se ha demostrado sordera neurosensorial prelingual y profunda;<sup>14</sup> mientras que en otros, la sordera no especificada o conductiva es evidenciada por retardo en el aprendizaje del lenguaje. Puede haber episodios repetidos de otitis media ocasionados por la susceptibilidad a las infecciones. Los pacientes tienen dificultad para rehabilitar sus capacidades de comunicación, puesto que la queratitis impide la percepción de las señas y el lenguaje hablado.

### Hallazgos adicionales

El síndrome de queratitis, ictiosis y sordera incrementa la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas, micóticas y escabiosis, así como a episodios repetidos de otitis media, conjuntivitis, bronconeumonía, gastroenteritis e incluso septicemia fatal. Los patógenos más reportados son *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trichophyton rubrum* y *Candida albicans*. Se piensa que la predisposición a padecer infecciones se debe a la hiperqueratosis en conjunto con ciertas alteraciones inmunológicas. Aunque no se ha corroborado, se ha observado incremento de IgE e IgG, deficiencia en la quimiotaxis y proliferación de linfocitos.<sup>15</sup>

Otro hallazgo es el defecto en la dentición, con distrofia, fragilidad, forma anormal, hipoplasia, caries, retardo en la erupción o ausencia de premolares y molares. Además, se describieron dos casos de leucoplaquia en la lengua y la mucosa bucal.<sup>16</sup> Algunos sujetos sufren hipohidrosis.

La mayoría de los pacientes tiene un coeficiente intelectual normal. Se han reportado casos de hipoplasia cerebelar sin repercusiones clínicas. Otras concomitancias mencionadas son: histiocitoma maligno, poromas eccrinos, neuropatía periférica, microcefalia, pie cavo, enfermedad de Hirschprung y síndrome nefrótico.

En el análisis histológico no se encuentran características uniformes; se aprecia acantosis y papilomatosis de la epidermis con hiperqueratosis y vacuolización de las células en la capa granulosa, así como taponamiento folicular. Puede estar ausente el epitelio corneal central, o ser atrófico o disqueratósico. En el oído interno, el órgano de Corti es inmaduro o atrófico. En el síndrome de queratitis, ictiosis y sordera, las anomalías histopatológicas y

ultraestructurales de la piel, la cóclea y la córnea no son específicas. Las biopsias de piel de lesiones de pacientes con síndrome de queratitis, ictiosis y sordera realizadas mediante inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales para filagrina e involucrina revelan un patrón de tinción normal.<sup>17</sup>

El hecho de que el glucógeno se almacene en varios tipos de tejido puede interpretarse como un defecto genético del metabolismo de los carbohidratos.<sup>18</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se hace con los síndromes de Desmons o de Senter con cambios cutáneos similares y sordera congénita, que son trastornos metabólicos autosómicos recesivos; en estos dos padecimientos se encuentran depósitos de glucógeno que originan cirrosis hepática, defectos en el crecimiento y retraso mental y no hay queratitis.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se basan en la frecuencia con que se manifiesta cada característica; por ejemplo, la eritroqueratodermia siempre está frecuente con expresión variable, 11% de los casos adopta un patrón ictiosiforme, la pérdida auditiva es de grado diverso y casi siempre es congénita, se detecta en la infancia; en los ojos es característica la queratitis vascular, que aparece en la adolescencia. Otro criterio mayor es la alopecia, que puede afectar todo el cuerpo o sólo las pestañas, las cejas o la piel cabelluda.

#### Criterios mayores

Son: eritroqueratodermia, sordera neurosensorial, queratitis vascular, hiperqueratosis palmoplantar puntata y alopecia.

#### Criterios menores

Son: susceptibilidad a infecciones, displasia dental, hipohidrosis y retardo en el crecimiento.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la queratoconjuntivitis, la hiperqueratosis y las infecciones cutáneas es sintomático; básicamente consiste en emolientes, queratolíticos y retinoides tópicos o sistémicos. El etretinato a dosis de 2 mg/kg/día ha

producido una remisión parcial de las placas disqueratóticas al mes de administración, pero no tiene efecto en la queratodermia. La isotretinoína puede exacerbar la vascularización corneal, por esta razón es necesario llevar un control oftalmológico estrecho.

Los trasplantes de córnea a menudo son la única posibilidad de mejorar la visión, pero suele haber complicaciones debidas a la revascularización. Las habilidades comunicativas se mantienen en un nivel óptimo con audífonos e implantes cocleares. Se ha observado que los cambios patológicos son consecuencia de la mutación de GJB2 y que no afectan las células espirales del ganglio, las cuales son estimuladas por el implante coclear, lo que mejora la discriminación auditiva.<sup>19</sup> Los tumores se han tratado con radioterapia.

#### REFERENCIAS

1. Skinner MD, Mary Greist, MD, Norins MD. The keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome. *Arch Dermatol* 1981;117:285-289.
2. Caceres-Rios H, Tamayo Sanchez L. KID: Review, literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Dermatol* 1996;13:105-113.
3. Grob JJ, Breton A. Keratitis, ichthyosis and deafness vertical transmission and death from multiple squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1987;123:777-782.
4. Jolliffe VM, O'Toole EA. Clinical and molecular features of keratitis, ictiosis, deafness syndrome *Br J Dermatol* 2003;149:80.
5. Yotsumoto S, Hashiguchi T, Chen X. Novel mutations in GJB2 encoding connexin-26 in Japanese patients with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Br J Dermatol* 2003;148:649-653.
6. Common T, O'Toole EA, Kelsell DP. Evidence for a key role of connexin 26 in early epidermal differentiation 2005;152:855-856.
7. Van Gell M, van Steensel MAM. HID and KID syndromes associated with the same connexin 26 mutation. *Br J Dermatol* 2002;146:938-942.
8. Kim KH, Piao L. Keratitis, ichthyosis and deafness syndrome with development of multiple hair follicle tumours. *Br J Dermatol* 2002;147:139-143.
9. Montgomery JR, White T. A novel connexin 26 mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:377-382.
10. Shozo S, Eisuke U. Two patients with severe corneal disease in KID syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;137:181-183.
11. Miteva L. KID syndrome case report. *Pediatr Dermatol* 2002;19:513-516.
12. Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O. Ocular manifestations of keratitis, ichthyosis, deafness syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005;112:1-6.
13. Gomez-Faiña P, Ruiz AT. Patient with severe corneal disease in KID syndrome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:225-228.
14. Szymko-Bennett YM. Auditory manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Laryngoscope* 2002;112:272-280.
15. Guillian A, Williams ML. Fatal septicemia in an infant with keratitis, ichthyosis and deafness syndrome. *Pediatr Dermatol* 2002;19:232-236.
16. Alli N, Güngör E. Keratitis, ichthyosis and deafness syndrome case reports. *Int J Dermatol* 1997;37-42.
17. Howard P, Baden B, Bronstein R. KID. Report of case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1988;124:102-106.
18. Jurecka W, Aberer E. KID with glycogen storage. *Arch Dermatol* 1985;121:799-801.
19. Sinnathuray AR, Toner J, Geddis A, Clarke-Lyttle J, et al. Auditory perception and speech discrimination alter cochlear implantation in patients with connexin 26 (GJB2) gene-related deafness. *Otol Neurotol* 2004;25:930-934.