

Tricotiodistrofia: diagnóstico a través del pelo

RESUMEN

La tricotiodistrofia es un raro trastorno genético autosómico recesivo, caracterizado por una displasia pilosa asociada con numerosos síntomas que afectan principalmente a los órganos derivados del neuroectodermo; estas características son el resultado del bajo contenido de azufre.

Palabras clave: tricotiodistrofia, déficit de azufre, tricosquisis, malformaciones neuroectodérmicas.

Carolina A Palacio
Carola Baliu
Francisco J García-Veigas
Juan Ferrando

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic y Centros Científico y Tecnológico, Universitat de Barcelona, España.

Trichothiodystrophy: diagnosis by hair

ABSTRACT

Trichothiodystrophy is a rare autosomal recessive disorder, characterized by a hair dysplasia associated with numerous symptoms involving mainly organs derived from neuroectoderm. These features are result of the low sulfur tissue content.

Key words: trichothiodystrophy, sulfur deficiency, trichoschisis, neuroectodermal disorders.

Recibido: 22 de abril 2015

Aceptado: 25 de junio 2015

Correspondencia: Dra. Carolina A Palacio
carolinaapava@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Palacio CA, Baliu C, García-Veigas FJ, Ferrando J.
Tricotiodistrofia: diagnóstico a través del pelo. Dermatol Rev Mex 2015;59:451-456.

ANTECEDENTES

El término tricotodistrofia lo acuñó Vera Price en 1980 y deriva del griego *tricho*: pelo, *thio*: azufre, *dis*: alteración, *trophe*: forma.¹

La tricotodistrofia comprende un grupo heterogéneo de trastornos heredados de forma autosómica recesiva, caracterizados por disminución de azufre en los tejidos derivados del ectodermo y neuroectodermo, diferenciados clínicamente por pelo distrófico e hipotricosis. En el espectro de los síndromes tricotodistróficos se encuentran varios trastornos neuroectodérmicos cuyas manifestaciones clínicas son variables: desde alteraciones pilosas aisladas hasta severos defectos neuroectodérmicos. La mitad de los casos tienen fotosensibilidad y raramente cambios similares al xeroderma pigmentoso.²

La incidencia total de casos no está bien documentada. Para los pacientes que cursan con fotosensibilidad, por defectos en el sistema de reparación del ADN causados por la radiación ultravioleta, los datos publicados reportan una incidencia de 1.2 por millón de nacidos vivos en el occidente de Europa.³ En este trabajo aportamos un nuevo caso de esta entidad con actualización de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Niño de 18 meses de edad, de origen magrebí, nacido a término, con antecedentes personales de hipotonía, quien desde los cuatro meses mostró hipotricosis difusa. En la exploración física se encontró pelo frágil de aspecto tricotodistrófico (delgado, seco, escaso y quebradizo), madarosis, triquiasis, cutis hiperelástico, coiloniquia, sin ictiosis ni fotofobia (Figuras 1 y 2).

Exploraciones complementarias

El examen de los cabellos al microscopio óptico mostró tricosquisis (fractura limpia transversal del



Figura 1. Cabello frágil, delgado, seco, escaso y quebradizo. Este aspecto del cabello se denomina cabello tricotodistrófico.



Figura 2. Afectación de cejas y pestañas, con madarosis y triquiasis.

tallo piloso, Figuras 3 y 4), y algunas imágenes de pseudopili torti y de tricornexis nodosa.

Al microscopio con luz polarizada se observó el patrón típico en "cola de tigre". En la microscopio-



Figura 3. Cabello aplanado, irregular y fracturas limpias transversales (trichosquisis).



Figura 4. Detalle de la imagen anterior.

pia electrónica de barrido los cabellos mostraron una morfología anómala con áreas de fractura (Figura 5), pseudopili torti, alguna formación canaliforme, así como defectos de la cutícula.

El estudio con microanálisis de rayos X mostró un marcado déficit de azufre respecto al cabello control (Figura 6).

La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear no evidenciaron anomalías



Figura 5. Microscopia electrónica de barrido. Fractura transversal tipo trichorhexis nodosa.

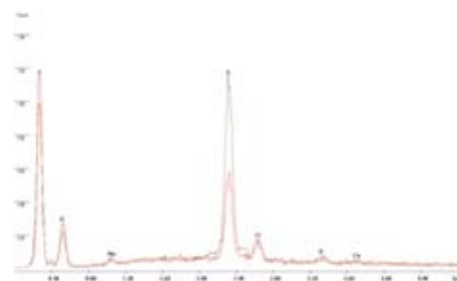


Figura 6. El estudio con microanálisis de rayos X muestra un marcado déficit de azufre (curva en rojo) respecto a cabello control (curva en gris claro).

morfológicas y el examen oftalmológico no mostró alteraciones. Se apreciaba un cierto grado de retraso pondoestatural.

Debido a las manifestaciones clínicas y los hallazgos complementarios, especialmente el déficit notorio de azufre al examen con microanálisis de rayos X, se llegó al diagnóstico de tricotiodistrofia.

DISCUSIÓN

El pelo está formado por dos familias de proteínas, las queratinas y las proteínas asociadas con queratina (KAP₅); estas últimas se clasifican en 11 subfamilias, según su mayor o menor contenido de azufre. Estas dos familias de proteínas forman la cutícula y corteza del tallo piloso, su expresión aumenta durante la diferenciación del queratinocito;² los filamentos intermedios de queratina son normales en los pacientes con tricotiodistrofia, mientras que las proteínas asociadas con queratina (KAP₅), ricas en aminoácidos azufrados, como la cistina, muestran una reducción mayor a 50% en el contenido de azufre, también disminuyen la serina, treonina y prolina, con aumento del contenido de ácido aspártico, metionina, fenilalanina, alanina, leucina y lisina. Esta alteración en la composición de las proteínas de la cutícula y corteza del tallo piloso es la responsable de la fragilidad capilar, la cutícula es defectuosa y la corteza es vulnerable a los efectos de los condicionantes externos.⁴

El 50% de los pacientes con tricotiodistrofia tiene fotosensibilidad; ésta se relaciona con alteración en la respuesta celular a la luz ultravioleta debido al daño del ADN, por defecto en el sistema de reparación de los nucleótidos dañados (complejo NER). Esta vía repara el daño en el ADN inducido por el estrés oxidativo y los agentes alquilantes y requiere la acción de 20 a 30 proteínas que reconocen la lesión y cortan los oligonucleótidos dañados, resintetizando de forma correcta el nuevo ADN.² El defecto en alguno de los 11 genes de este sistema determina la afectación en la función del factor de transcripción general IIIH que conlleva un alto riesgo de padecer cáncer cutáneo por hipersensibilidad a la radiación ultravioleta. Según se encuentre afectada la función del complejo NER, la transcripción o ambas, se observará una serie de características clínicas que componen diferentes síndromes, como xeroderma pigmentoso, síndrome de Cockayne y tricotiodistrofia (síndrome de PIBIDS).^{5,6}

En términos clínicos, la tricotiodistrofia comprende varios trastornos dentro del gran espectro de displasias ectodérmicas; debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en el grupo de las alopecias congénitas: cabello seco, frágil, corto, liso y el tallo piloso se quiebra con facilidad específicamente por tricosquisis (fractura nítida transversal del tallo). Este aspecto también puede observarse en otras distrofias pilosas, como tricornexis nodosa atípica o alteraciones similares al pili torti. En estos casos la prueba de pilotracción (maniobra de Saboureaud) es positiva. En la tricotiodistrofia la observación del cabello a la luz polarizada muestra un patrón en “cola de tigre” que se produce por la alternancia de zonas oscuras y claras en el tallo piloso: las áreas oscuras corresponden con las zonas con déficit de azufre, en las que se produce la tricosquisis. En la microscopia electrónica se observan defectos en la cutícula; éste es un hallazgo clave para el diagnóstico y al microanálisis de rayos X se demuestra un bajo contenido de azufre, menor a 50%,⁴ que es diagnóstico.

Las anomalías en el pelo muchas veces se consideran un marcador diagnóstico, que se identifican en la tricotiodistrofia con el déficit de azufre. La más específica es la fractura transversal “limpia” o tricosquisis y los defectos en la cutícula. Estos cambios en el pelo pueden asociarse con un amplio espectro de signos y síntomas clínicos que afectan a los tejidos y órganos derivados del ectodermo y neuroectodermo. En éstos se incluyen: retraso mental, retraso del crecimiento, anomalías en las uñas (onicotiodisplasia), fotosensibilidad en 50% de los pacientes que, a diferencia de los síndromes que cursan con alteración en la vía NER mencionados anteriormente, los pacientes con tricotiodistrofia no tienen mayor riesgo de carcinomas cutáneos asociados con la radiación ultravioleta. Otras alteraciones comúnmente asociadas con tricotiodistrofia son ictiosis al nacimiento, como bebé colodión o eritrodermia ictiosiforme, microcefalia, dimorfismo facial con

aspecto de progeria (algunos pacientes tienen envejecimiento prematuro), anomalías oculares (frecuentemente cataratas) osteoesclerosis, osteoporosis, sordera, infecciones recurrentes que causan falla en el desarrollo pondoestatural, alteraciones en el desarrollo sexual, caries dentales, baja estatura, retraso de la pubertad, hipotonía axial. Estos signos clínicos, además, pueden acompañarse de alteraciones en las cejas y pestañas, que incluso pueden estar ausentes. También se ha descrito disminución o ausencia del vello axilar, púbico o corporal. Las vibrisas y el vello de los conductos auditivos son escasos (Cuadro 1).^{4,6}

En una serie de 20 casos, que incluyó pacientes españoles y mexicanos, Ferrando y colaboradores encontraron numerosas asociaciones clínicas, destacando el hallazgo que todos los pacientes con alteraciones en las uñas no relacionadas con ictiosis mostraron déficit intelectual; en este trabajo confirman la coexistencia de triquiasis y úlceras corneales, alteraciones no descritas en publicaciones previas; tampoco hallaron diferencias en la incidencia según el género, la consanguinidad estuvo presente en una cuarta parte de los pacientes; por todas las asociaciones descritas y las encontradas en este trabajo, los autores recomiendan un estudio multisistémico completo en los pacientes con diagnóstico de tricotiodistrofia.⁷

Otras asociaciones descritas son: neutropenia crónica, anemia sideroblástica, eosinofilia, hidronefrosis, duplicación ureteral, ectasia pie-localicial e hiper calciuria primaria.⁴

Entre los diagnósticos diferenciales teniendo en cuenta el momento del estudio y el diagnóstico se encuentran la pseudo-tricotiodistrofia, aciduria arginosuccínica y acrodermatitis enteropática, en la que se observa el tallo piloso con alternancia de bandas oscuras y claras en la microscopía con luz polarizada; este cambio persiste hasta dos años después del tratamiento con cinc. Asimismo, en los pacientes con kwashiorkor se halla un bajo contenido de azufre en el pelo; en los pacientes con síndrome de Clouston, el contenido de azufre en el pelo es menor, pero este déficit no supera 50%; además, el contenido normal de azufre en el pelo puede estar disminuido por tratamientos cosméticos, principalmente sustancias alisantes, depilatorias o soluciones aclaradoras (Cuadro 2).⁴

Desde el punto de vista terapéutico, cabe destacar el avance en el diagnóstico prenatal, con base en la medida de defectos en la síntesis de ADN inducidos por luz ultravioleta en células cultivadas de líquido amniótico.⁵ A pesar del notable entendimiento de la genética y bases moleculares de la tricotiodistrofia, falta mucho por aprender de este síndrome.⁶ No hay un

Cuadro 1. Clasificación de la tricotiodistrofia según las manifestaciones clínicas⁵

Tipo	Características	Epónimo
A	Pelo, uñas	
B	Pelo, uñas, retraso mental	Sabinas
C	Pelo, uñas, retraso mental, foliculitis, retraso óseo, caries	Pollit
D	Pelo, uñas, infertilidad, retraso del desarrollo, estatura baja	BIDS
E	BIDS + ictiosis Pelo-uñas, retraso mental, estatura baja, función gonadal disminuida, cataratas lenticulares, progeria, microcefalia, ataxia, calcificaciones de los ganglios basales, eritrodermia	Tay + IBIDS
F	Fotosensibilidad + BIDS	PIBIDS
G	TTD + defectos en la inmunidad	Itin
H	TTD, retraso del crecimiento intrauterino severo, falla en el crecimiento, retraso del desarrollo, infecciones recurrentes, cataratas, angioendotelomas hepáticos	

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial²

Síntomas	Xeroderma pigmentoso	Síndrome de Clouston	Tricotiodistrofia
Fotosensibilidad	++	+	±
Anormalidades en la pigmentación	++	-	-
Susceptibilidad a carcinomas cutáneos	++	-	-
Alteraciones en el pelo	-	±	++
Ictiosis	-	-	+
Alteraciones en el desarrollo	-	+	+
Alteraciones neurológicas	±	+	+

tratamiento efectivo contra la fragilidad capilar; algunos autores administran biotina oral (0.75 mg/kg/día) sin resultados satisfactorios, se debe recomendar evitar traumatismos mecánicos o efectos químicos y condiciones ambientales adversas que causen más daño al pelo. Las opciones terapéuticas futuras incluyen la aplicación de agentes o enzimas que provoquen modificación química y enlaces cruzados en las

proteínas del pelo. Algunos autores proponen el uso de cisteína en forma levógira a partir de los dos años de edad.⁸

REFERENCIAS

1. Price VH. Trichothiodystrophy: sulfur-deficient brittle hair as a marker for a neuroectodermal symptom complex. *Arch Dermatol* 1980;116:1375-1384.
2. Bergmann E. Trichothiodystrophy, a transcription syndrome. *Trends Genet* 2001;17:279-286.
3. Kleijer WJ. Incidence de DNA repair deficiency disorders in Western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair* 2008;7:744-750.
4. Peter H. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:891-920.
5. Jiménez-Puya R. Tricotiodistrofia: síndrome PIBIS. *Actas Dermosifiligr* 2007;98:183-187.
6. Stefanini M. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair* 2010;9:2-10.
7. Ferrando J. Further insights in trichothiodystrophy: a clinical, microscopic, and ultrastructural study of 20 cases and literature review. *Int J Trichol* 2012;4:158-163.
8. Whiting D, Camacho F. Fracturas del tallo piloso. En: Camacho F, Tosti A. *Tricología Montagna*. 3ª ed. Madrid (España): Aula Médica, 2013;337.