

Displasia ectodérmica hipohidrótica tipo 1 ligada al cromosoma X, síndrome de Christ-Siemens-Touraine: caso clínico y revisión de la literatura.

Type 1 hypohidrotic ectodermal dysplasia X-linked, the Christ-Siemens-Touraine syndrome: a case clinic and literature review.

José Antonio Banderas Tarabay,* Ana Bertha Hernández Huesca,**
Claudia Gabriela Ortega Domínguez,*** Marco Antonio Torres Carmona[†]

RESUMEN

La displasia ectodérmica hipohidrótica tipo 1 ligada al X (DEH1-X) —síndrome de Christ-Siemens-Touraine— es una genodermatosis que forma parte de las displasias ectodérmicas, caracterizadas por alteraciones en el desarrollo de una o más estructuras derivadas de ectodermo. Clínicamente presenta hipotricosis, hipohidrosis e hipodontia de severidad variable. **Propósito:** Describir las características clínicas de la DEH1-X, su manejo odontológico y diferenciarla de otras entidades patológicas. **Caso clínico:** Paciente masculino de 18 años de edad, con antecedente familiar de displasia ectodérmica hipohidrótica diagnosticada también en un hermano menor. Acude a consulta por prótesis anterior fracturada y mal ajustada. Se trató mediante frenilectomía anterior y rehabilitación bucal protésica. **Discusión:** En el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones congénitas de desarrollo es de particular importancia la identificación temprana y el trabajo en equipo multidisciplinario. El plan de tratamiento y manejo clínico de tejidos orales blandos y duros debe ser adaptado a las necesidades particulares del padecimiento, lo que permitirá establecer un mejor pronóstico. **Conclusiones:** La DEH1-X es una alteración congénita del desarrollo que afecta estructuras orales, por lo que debe ser identificada por el estomatólogo para atender correctamente las alteraciones dentales y evitar complicaciones posteriores.

Palabras clave: Displasia ectodérmica hipohidrótica, anomalías dentales hereditarias, malformaciones dentales, rehabilitación bucal, prótesis dental.

ABSTRACT

Type 1 hypohidrotic ectodermal dysplasia X-linked (DEH1-X) -Christ-Siemens-Touraine syndrome- is a genodermatosis. Ectodermal dysplasias are characterized by development alterations on one or more ectodermal derived structures. IN DEH1-X, patients present hypotrichosis, hypohidrosis and hypodontia of variable severity. Aims: To describe anatomic and clinical characteristics of the DEH1-X, dental treatment, and to differentiate from other clinical conditions. Case report: Male teenager, 18-year-old, was referred for replacement of anterior dental prosthesis. Family history for hypohidrotic ectodermal dysplasia was positive, younger brother with the same condition. Treatment consisted of anterior labial frenectomy and dental prosthetic rehabilitation with acceptable clinical and esthetic's results. Discussion: When diagnosing and treating patients with developmental genetic conditions is particularly important the early detection and the participation of interdisciplinary team work. The clinical treatment of hard and soft tissues of the oral cavity has to be planned and personalized according to the particular needing of each case, in order to achieve better results and long term prognosis. Conclusions: DEH1-X is a congenital developmental disorder, which affects oral structures, should be identified and treated appropriately by the dentist to prevent further dental complications.

Keywords: Hypohidrotic ectodermal dysplasia, hereditary dental anomalies, dental malformations, oral rehabilitation, dental prosthetics.

* Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor investigador del Centro de Investigación y Estudios Superiores en Estomatología y Salud S.C. (CESES), Puebla. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala. México.

** Coordinadora de la Carrera en Estomatología CESES.

*** Maestría en Estomatología Pediátrica, Coordinadora Académica de CESES.

[†] Especialidad y Maestría en Patología Bucal, Especialidad en Genética Médica, Profesor investigador. Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Querétaro.

Recibido: 20 Junio 2018. Aceptado para publicación: 15 Marzo 2019.

INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas (DE) son un extenso grupo de trastornos hereditarios del desarrollo clasificadas entre las genodermatosis, que significan alteraciones cutáneas congénitas. Se han identificado casi 200 tipos de DE^{1,2} caracterizadas por cambios en la organización y desarrollo celular de dos o más derivados ectodérmicos,³ principalmente pelo, uñas, dientes y glándulas sudoríparas. Las DE presentan heterogeneidad en la forma de herencia y en las manifestaciones clínicas, lo que genera genodermatosis congénitas difusas.^{4,5} Las DE se pueden dividir en dos grandes grupos de acuerdo a sus características clínicas, funcionales, genéticas y moleculares; en el primero se agrupan las DE que presentan alteraciones únicamente en los derivados ectodérmicos, en el segundo grupo se clasifican las DE con alteraciones de derivados ectodérmicos y compromiso sistémico.^{3,6}

Desarrollo ectodérmico

El desarrollo de los derivados ectodérmicos ocurre durante la tercera semana posterior a la fecundación. Las células del epiblasto migran y se diferencian para formar el embrión trilaminar que estará constituido por el ectodermo, mesodermo y endodermo. La diferenciación ulterior del ectodermo y neuroectodermo originará el sistema nervioso central, cresta neural, epidermis y anexos cutáneos –pelo y glándulas sudoríparas–, también forman el ojo, oído, nariz, así como las glándulas ecrinas, mamarias y pituitaria, entre otras estructuras.⁷ El epitelio de revestimiento de la cavidad oral primitiva, denominada estomodeo, también tiene origen ectodérmico. El epitelio que recubre los arcos alveolares embrionarios se diferenciará en lámina dental, que a su vez formará los brotes epiteliales del órgano del esmalte, dentina y cemento dental.⁸ Conocer el origen embrionario de las estructuras mencionadas permite entender las alteraciones del desarrollo de pelo, uñas, dientes y glándulas sudoríparas que se presentan en las displasias ectodérmicas, ya que se considera que estas alteraciones empiezan a manifestarse entre el tercer y cuarto mes de vida intrauterina, cuando se detiene total o parcialmente la maduración de algunos tejidos derivados del ectodermo, como la piel, sus anexos cutáneos, los dientes y en algunas ocasiones otros tejidos del mesodermo.⁹ En la semana 20 de desarrollo intrauterino el epitelio, que formará pelo, uñas, esmalte dental y glándulas sudoríparas, prolifera y se invagina hacia el tejido conectivo.⁸

El crecimiento epitelial está controlado por varios genes, la proliferación y diferenciación celular son con-

secuencia de una cascada de señalización multigénica. Para que este proceso se lleve a cabo de manera normal es importante la expresión en la interfase ectodermomesénquima del gen EDA que codifica para la proteína ectodisplasina A. El gen EDA se localiza en brazos largos del cromosoma X, en la región Xq13.1. La ectodisplasina A forma parte de la familia de factores de necrosis tumoral. Esta proteína inhibe la muerte celular al interactuar con el receptor de EDA (EDAR) presente en la membrana de las células epiteliales. Para que se una al receptor se requiere una proteína intermedia que actúa como puente entre EDA y EDAR, denominada proteína adaptadora de la ectodisplasina A, asociada al receptor EDARADD (por sus siglas en inglés, *Ectodysplasin-A Receptor-Associated Adapter Protein*). Las mutaciones en los genes de EDA, EDAR y EDARADD ocasionan varios tipos de displasia ectodérmica.^{10,11} Además de los genes ya mencionados, se han identificado múltiples genes causantes de muchas de las formas de DE. Las técnicas moleculares han permitido una rápida expansión del conocimiento en este campo. En el año 2008 se habían identificado 29 genes y una región cromosómica involucradas en 39 formas de DE, para 2012 habían sido identificados 77 genes y nueve regiones cromosómicas relacionadas con 75 tipos de DE.^{3,12} Por su parte Cluzeau et al.¹³ estudiaron mediante secuenciación de cuatro genes un grupo de 65 pacientes con DE. Los genes secuenciados fueron EDA, EDAR, EDARADD y WNT10A. Los autores encontraron mutaciones en alguno de estos genes en 60 de los 65 casos. El más frecuentemente afectado fue EDA1 en 38 casos. Los autores concluyeron que las mutaciones de esos cuatro genes ocasionan la mayoría de las displasias ectodérmicas.

Tipo de herencia de las DE. Todas las DE se transmiten en forma monogénica, ya sea autosómica o ligada al cromosoma X, con una amplia variación en sus manifestaciones clínicas y formas de herencia.^{1-5,12,14,15} La incidencia estimada de las diferentes DE es aproximadamente 7/10,000 nacimientos.³

Clasificación de las DE de acuerdo a la señalización celular. Existen varias clasificaciones de DE basadas en criterios clínicos, genéticos, moleculares o por la integración de más de uno de esos aspectos. En 1994, Pinheiro y Freire-Maia¹⁶ publicaron una clasificación basada en criterios clínicos. Posteriormente, Priolo y Laganà¹ revisaron la clasificación de Pinheiro y Freire-Maia¹⁶ y propusieron una clasificación que integra características clínicas, genéticas y moleculares. En 2009, Priolo⁶ publicó una actualización de la clasificación de DE basada en la identificación de dos mecanismos patogénicos resultado

de la afectación de las vías de señalización celular que dan origen a las displasias ectodérmicas, dividiéndolas en dos grandes grupos:

I. El grupo uno incluye trastornos en los cuales se puede identificar un defecto en la interacción epitelio-mesénquima. Los genes identificados en este grupo regulan la expresión de proteínas de señalización ectodermo-mesénquima y tienen relación con la diferenciación y supervivencia celular, posiblemente a través de la regulación de la apoptosis. Se han identificado dos patrones funcionales de regulación en este tipo de interacción:

1. El primer patrón funcional corresponde a la vía de señalización ectodisplasia/EDAR/EDARADD y a la vía de NEMO. Ambas vías coinciden en la actividad del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B), que son una familia de factores de transcripción que se expresan prácticamente en todas las células. Es activado por múltiples proteínas, entre ellas las que intervienen en algunas displasias ectodérmicas. Una vez activado, actúa como promotor de la transcripción en el núcleo de aproximadamente 150 genes.¹⁷ En este grupo existe importante heterogeneidad clínica y está dividido en cuatro subgrupos y clasificado de acuerdo al código MIM,¹⁸ que corresponde al catálogo de genes humanos y trastornos genéticos de herencia mendeliana en el hombre, de acuerdo con sus manifestaciones clínicas:

- 1.1 Displasias ectodérmicas con compromiso importante de derivados ectodérmicos. En este subgrupo se encuentra la DEH1 (MIM #305100), en la que se afecta la vía de señalización ectodisplasia/EDAR/EDARADD, mencionada previamente.
- 1.2 Displasias ectodérmicas con respuesta inmune anormal y anomalías funcionales de sistema nervioso central. Un ejemplo es la incontinenia pigmenti (MIM #308300).
- 1.3 Displasia ectodérmica y malformaciones esqueléticas. Se clasifica en este subgrupo el síndrome EEC (MIM #604292), que se caracteriza por ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura labio-palatina. Las siglas EEC corresponden a la denominación en inglés Ectrodactily, Ectodermal Dysplasia and Cleft Lip/Palate.

1.4 Displasias ectodérmicas con defectos endócrinos, por ejemplo la displasia ectodérmica hipohidróica con hipotiroidismo y agenesia de cuerpo calloso (MIM #225040). En el *cuadro I* se presenta la forma de herencia y las principales características clínicas de algunas DE del grupo uno.

II. En el segundo grupo, Priolo⁶ clasificó las DE a partir de características clínicas específicas. En este grupo se ha identificado, o se puede inferir, un defecto en proteínas estructurales que participan en el citoesqueleto, estabilidad celular, adhesión y comunicación intercelular, mantenimiento de la homeostasis tisular, control de desarrollo y crecimiento y en la respuesta celular a diferentes estímulos. Desde el punto de vista clínico, se trata de un grupo heterogéneo dividido en cuatro subgrupos. Los rasgos clínicos a partir de los cuales se clasifican las DE son:

- 2.1 Hiperqueratosis. Entre las DE hidróicas, la tipo 2 es la forma más común. También se denomina displasia ectodérmica hidróica tipo Clouston. Es producida por el gen GJB6 que codifica para la conexina 30. En esta displasia se afectan uñas y pelo, así como el vello corporal y facial. El desarrollo dental y de glándulas sudoríparas es normal, y puede presentar hiperqueratosis palmoplantar.³ Se hereda en forma autosómica dominante (MIM # 129500).
- 2.2 Sordera, por ejemplo el síndrome de sordera congénita-onicodistrofia (MIM #124480).
- 2.3 Fisura labiopalatina que se presenta, entre otros, en el síndrome de displasia ectodérmica con labio y paladar hendido de tipo 1 —CLPED1— (MIM # 225060).
- 2.4 Degeneración retiniana, presente en algunos síndromes de frecuencia muy baja, por ejemplo, el síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y distrofia macular (MIM #225280). En el *cuadro II* se muestra las formas de herencia y las principales características clínicas de algunas DE del grupo 2.

Clasificación de las DE, de acuerdo al grado de afectación de las glándulas ecrinas. Desde el punto de vista clínico y de acuerdo con el grado de alteraciones en las glándulas sudoríparas, existen dos grupos principales de displasias ectodérmicas: hidróicas e hipohidróicas. En las primeras no se afecta el desarrollo de las glándulas

Cuadro 1. Trastornos del grupo 1.

Anhidróticas. Alteraciones de las vías de señalización de la molécula NF-κB					
Vía	Gen	Locus	Proteína	Enfermedad	Herencia Manifestaciones Clínicas
Vía de señalización de la ectodisplasia/EDAR/EDARADD	ED1	Xq12-q13	ectodisplasmina	DEH1, DE anhidrótica o síndrome de Christ-Siemens-Touraine	LX Hipotricosis, anhidrosis, hipodontia, hipoplasia ósea, dientes cónicos, taurodontismo, hipertermia
	EDAR	2q13	EDAR	DE anhidrótica	AD Menos frecuentes que las LX AR Anomalías más severas AR Anomalías más severas
	EDARDD	1q42-2-q.43	<i>Death domain</i> , asociada a EDAR	DE anhidrótica	AR
	NEMO /	Xq28	Factor nuclear	Incontinencia <i>pigmenti</i>	LX 97% son mujeres afectadas, letal intraútero para la mayoría de hombres o padecer la enfermedad en caso de mosaicismo somático o trisomía XXY. Problemas, dentales, visuales, neurológicos, dermatológicos
Vía de regulación NEMO	IKK γ		NF-κB	DE anhidrótica con inmunodeficiencia (disgammaglobulinemia)	LX Afecta principalmente a varones, 1:250,000, alteraciones dentales, eritrodermia, venas superficiales, infecciones frecuentes, severas y mortales
				DE anhidrótica con osteopetrosis e inmunodeficiencia	LX Inmunodeficiencias, osteopetrosis, linfedema, alteraciones de la respuesta inflamatoria
	IKBa	14q13	IKBa	DE anhidrótica con inmunodeficiencia	AD Inmunodeficiencia de células T, defectos inmunológicos, infecciones recurrentes, dermatitis seborreica o atópica
Anhidróticas. Alteración de los reguladores de la transcripción/expresión de genes					
	p63	3q27	p63	Síndrome EEC Síndrome AEC <i>Syndrome adult</i> <i>Syndrome limb-mammary</i>	AD Ectrodactilia, DE, labio/paladar hendido AD Anquiloblefaron, DE, labio/paladar hendido AD Acro-dermato-ungueal-lagrima-dental AD Extremidades y glándulas mamarias
	DLX3	17q21	DLX3	Síndrome Rapp-Hodgkin	AD DE, labio/paladar hendido
	MSX1	4p16.1	MSX1	Síndrome trico-dento-óseo	AD Amelogenesis, pelo rubio y rizado, ungueal
	EVC2	4p16	EVC2 y EVC	Enfermedad de Witkop	AD Disgenesia ungueal, hipodontia
	EVC	4p16	EVC	Síndrome Ellis-Van-Creveld	AR Anomalías óseas, orofaciales, cardiovasculares
				Disostosis acrodental de Weyers	AD Anomalías orales, oncodistrofia, polidactilia
Modificado de: Martínez, 2013. AD = Herencia autosómica dominante; AR = Herencia autosómica recesiva; LX = Herencia ligada a X.					

Cuadro II. Trastornos del grupo 2.

Vía	Hidróticas. Funciones anormales de las proteínas estructurales de la membrana celular					
	Gen	Locus	Proteína	Enfermedad	Herencia	Manifestaciones Clínicas
Conexión intercelular por conexones (<i>uniones gaps</i>)	GJB6	13q-12	Conexina 30	Síndrome de Clouston	AD	Sordera neurosensorial, distrofia ungueal, alopecia, atriquia o hipotricosis, queratodermia plantar
Adhesión celular calcio-independientes	PVRL1	11q23-q24	Nectina 1	DE con labio/paladar hendido o síndrome de Zlotogora-Ogur	AD	DE, labio/paladar hendido bilateral, retraso mental, sindactilia, hipotricosis o alopecia, xerosis cutánea, hiperqueratosis palmoplantar, anomalías genitourinarias, microdontia, hipodontia, anodontia, retraso de la erupción dental
	PKP1	1q32	Placofilina 1	DE-síndrome de fragilidad cutánea	AR	Fragilidad cutánea, eritema generalizado, alopecia, distrofia ungueal, queratodermia y fisuras de la piel dolorosas, hipohidrosis
	CDH3	16q22.1	Cadherina 3	DE con ectrodactilia y distrofia muscular	AR	Sindactilia, degeneración de retina, cabello escaso, hipodontia y microdontia
	WN-T10A	2q35	Wnt10A	Displasia odonto-ónico-dérmica o trico-odonto-ónico-dérmica	AR	Eritema reticulado facial, telangiectásico y atrófico, hiperqueratosis palmoplantar, hiperhidrosis y fisuras dolorosas, queratosis pilar, hipotricosis, alteraciones ungueales, quistes en los párpados, atrofia de papilas linguales, alteraciones dentales

Modificado de: Martínez, 2013. AD = Herencia autosómica dominante; AR = Herencia autosómica recesiva; LX = Herencia ligada a X.

sudoríparas, la sudoración es normal. Mientras que en las segundas, las glándulas sudoríparas son escasas o faltan, por lo que la sudoración es muy escasa o ausente. Las formas hidróticas e hipohidróticas de DE se deben a mutaciones en genes diferentes; por tanto, afectan vías de señalización ectodermo-mesodermo distintas. Cabe mencionar que no existe una clasificación actualizada que unifique las DE y sustituya las clasificaciones que se presentan. El grupo de la Fundación Nacional para

Displasias Ectodérmicas ha estado trabajando junto con científicos de distintos países para desarrollar una nueva clasificación.¹⁹

Displasia ectodérmica hipohidrótica tipo 1, ligada al cromosoma X. La displasia ectodérmica hipohidrótica tipo 1 ligada al X (DEH1) (MIM #305100), también denominada síndrome de Christ-Siemens-Touraine,¹⁸ es el tipo más común de DE, representa aproximadamente el 80% del total de los casos. La frecuencia estimada

es de 1/5,000 a 1/10,000 recién nacidos; sin embargo, puede ser mayor, ya que las características clínicas completas sólo serán evidentes al crecer.²⁰ En mujeres la frecuencia de portadoras se estima en 17/100,000.²¹ Se produce por mutación en el gen EDA. Se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. Desde el punto de vista clínico presenta hipotricosis —cabello ausente o escaso—, hipohidrosis —disminución o ausencia de sudoración—, e hipodontia —ausencia dental parcial, total o malformación dental—. ^{18,20}

La DEH1 tiene una gran importancia en estomatología, ya que tiene una incidencia que varía de un caso por cada 10,000 o 100,000 nacimientos, es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino con una relación de 5:1.⁵ Fue descrito por primera vez por Thurman en 1848; posteriormente, Charles Darwin, en 1875, reseñó una familia en la India en la que sólo los varones estaban afectados y las mujeres eran las portadoras de un gen recesivo ligado al cromosoma X. Christ, en 1913, lo catalogó como un defecto ectodérmico congénito, y en 1921, Siemens determinó su patrón de herencia ligada al cromosoma X recesiva. El término displasia ectodérmica fue acuñado por Weech en 1929.^{4,22} En 1936, Touraine describió las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Desde entonces se le conoce como síndrome de Christ-Siemens-Touraine o DEH1.²³ En 1939, Clouston la denominó anhidrótica al considerar que no existe sudoración; posteriormente, Felsher, en 1944, sugirió el término de hipohidrótica ya que la piel raras veces es completamente anhidrótica.²⁴⁻²⁶

Por ser un gen con herencia recesiva ligada al cromosoma X, el fenotipo completo se presenta en hombres. Existen también otros tipos de displasia ectodérmica hipohidrótica que se heredan en forma autosómica dominante o autosómica recesiva.²⁷ En la actualidad, con la identificación molecular de los genes involucrados, se han clasificado casi diez formas producidas por mutaciones en diversos genes.¹⁸

Características clínicas: La DEH1 se caracteriza clínicamente por presentar desde el nacimiento piel blanda, lustrosa, lisa, delgada y seca, hiperpigmentación y finas arrugas lineales alrededor de los ojos y la boca, lo que les da un aspecto de envejecimiento prematuro, con ausencia parcial o absoluta de glándulas sudoríparas, lo que ocasiona que la secreción de las glándulas sudoríparas ecrinas y sebáceas esté ausente —anhidrosis— o disminuida —hipohidrosis—, según el grado de severidad fenotípica. La falta de sudoración impide la dispersión de calor y, en consecuencia, genera hipertermia e intolerancia al calor. La hipertermia puede ser grave, hasta poner en peligro la vida.^{9,28-30}

El adulto presenta cabello fino y escaso, similar a lanugo, de implantación frontal alta, cráneo con frontal prominente, cejas y pestañas escasas, uñas de las manos convexas.³¹ En cara existe hipoplasia del tercio medio facial de grado variable, puente nasal bajo o en forma de silla de montar, pómulos anchos, mandíbula triangular, labio superior corto y fino, labio inferior grueso y evertido, y orejas puntiagudas, pequeñas, de implantación baja, con rotación anterior.^{28,32} (Cuadro I). Recientemente, el fenotipo facial ha sido refinado mediante el uso de técnicas de análisis de geometría morfométrica de imágenes digitales con reconstrucción tridimensional. Goodwin y colaboradores³³ estudiaron un grupo de 23 sujetos de sexo masculino con diagnóstico de DEH1 por mutación del gen EDA1 comprobado genéticamente, comparando los hallazgos de morfometría facial con un grupo control de 59 individuos del mismo sexo sin displasia ectodérmica ni antecedentes familiares conocidos del padecimiento. Los autores concluyen que el fenotipo facial de la DEH1 es distintivo, no encontraron correlación genotipo-fenotipo al confrontar los datos moleculares de mutación con la morfología facial.

Las manifestaciones bucales en estos pacientes se relacionan con la afectación en el desarrollo de derivados ectodérmicos. Puede existir anodontia con ausencia completa de órganos dentales u oligodontia (hipodontia), que corresponde a la ausencia parcial.³⁴ Los dientes presentes suelen estar malformados, de manera característica son cónicos o piramidales. Existe hipoplasia de los rebordes alveolares y la bóveda palatina es de poca altura.^{31,35} La hipoplasia de las glándulas salivales es un rasgo común, lo que produce xerostomía por la marcada disminución de la secreción salival, resequeidad en los labios que tiene un aspecto abultado o edematizados, así como mayor riesgo de desarrollar caries dental. Además de la afectación de estructuras orales, existen complicaciones en otros niveles. La falta de secreción salival interfiere en forma secundaria con las funciones de fonación y deglución. Las glándulas mucosas de vías aéreas altas se afectan, existe resequeidad nasal, rinitis atrófica, disfagia, laringitis crónica y disfonía. La piel palmar y plantar suele ser normal, en raras ocasiones presenta hiperqueratosis. Puede existir hipoplasia o agenesia de glándulas mamarias.^{36,37} Debido a que la DEH1-X es una genodermatosis poco frecuente, el estomatólogo puede pasar por alto el diagnóstico por falta de suspicacia clínica, también puede confundirla con otras variedades de displasia ectodérmica, a pesar de existir las características clínicas distintivas, y realizar tratamientos no indicados en estos casos. Por esta razón, el propósito de este reporte clínico es determinar las características clínicas de la displasia ectodérmica hipohidrótica y los parámetros de diagnóstico

clínico para diferenciarla de otras entidades patológicas. Así como dar a conocer las técnicas clínicas para el diagnóstico y rehabilitación bucal de estos pacientes y determinar su asociación con otras entidades patológicas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años de edad, con antecedente heredofamiliar de displasia ectodérmica hipohidróica tipo 1 ligada al X. Un hermano de 17 años, también afectado, presenta características clínicas similares. La madre presenta manifestaciones menores consistentes en piel reseca y descamativa, y cabello delgado sin otra sintomatología. Padre clínicamente sano, como es de esperarse en un trastorno con transmisión recesiva ligada al cromosoma X. El paciente refiere que fue tratado previamente con rehabilitación dental parcial sin seguimiento posterior del caso.

Exploración física extraoral. Presenta discrepancia en la proporción de los planos y tercios faciales, incluyendo implantación baja de los pabellones auriculares. Cejas y pestañas escasas. Hipertelorismo discreto, epicanto bilateral. Puente nasal alto. En piel facial presenta xerosis y múltiples áreas hipocrómicas, principalmente en la zona periocular y peribucal. Xeroftalmia y refiere fotofobia. Labios con resequead de la semimucosa, edema y protrusión (Figura 1). Se realizó el test de sudor de Minor (yodo-almidón) en piel palmar con resultando negativo.

Examen intraoral. Al examen intraoral, en maxilar presenta dientes cónicos, oligodoncia con ausencia de incisivos laterales, premolares y molares. Frenillo labial medio superior corto. En mandíbula oligodoncia, ausencia de incisivos centrales, premolares y molares. Reborde alveolar ligeramente disminuido. Mucosas de aspecto normal. Prótesis anteriores fijas mal ajustadas, cementadas parcialmente con acrílico autocurable sobreextendido

hacia el margen gingival. Las prótesis fueron colocadas directamente sobre órganos dentales cónicos, sin preparación protésica, lo que generaba un pseudoprogatismo, maloclusión e hiperplasia del margen gingival. Prótesis inestables, sin cumplir principios protésicos, por lo que constantemente se desprendían.

El paciente refirió que también colocaron botones ortodóncicos sobre las coronas para tratar de cerrar el espacio interdental. La presencia del frenillo labial de inserción baja e hiperplásico generaba un diastema en la línea media (Figura 2).

Imagen radiográfica. La ortopantomografía inicial mostró la presencia de seis órganos dentarios anteriores, cuatro incisivos superiores y dos inferiores. Ausencia del resto de órganos dentarios. Restauraciones en órganos dentales 11 y 12. Defectos verticales óseos en proceso alveolar a nivel de línea media en maxilar y en mandíbula (Figura 2).

Plan de tratamiento y rehabilitación. Después de la valoración, diagnóstico y plan de tratamiento, se realizó inicialmente la frenilectomía y posteriormente la rehabilitación protésica de los órganos dentales presentes en el maxilar superior.

Consideraciones éticas. Para realizar los estudios y rehabilitación del paciente, así como reportar el caso, al paciente se le informó detalladamente sobre el plan de tratamiento y el propósito del mismo, y firmó voluntariamente una carta de consentimiento informado en presencia de familiar acompañante. Toda la información personal se mantuvo totalmente confidencial de acuerdo a los lineamientos propuestos en la declaración de Helsinki³⁸ para el total beneficio del paciente.

Remoción del frenillo bucal superior. La frenilectomía se realizó con electrobisturí (Coltene/Whaledent), con potencia de corte de 55 W, 3.69 MHz, 600 Ohms, utilizando una punta delgada, lo que acorta el

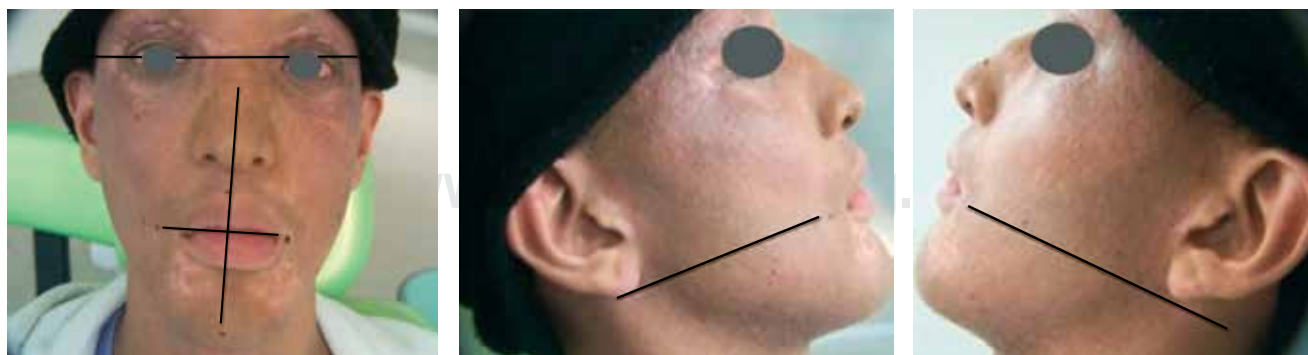


Figura 1. Examen extraoral de frente y de perfil en donde se señalan las discrepancias de los tercios faciales y la línea media.

tiempo de cicatrización y evita remanentes fibrosos en el lecho quirúrgico. El corte del frenillo se realizó desde la porción palatino hasta vestibular, así como la gingivectomía del margen gingival de los dientes involucrados para alargar la corona clínica. Después



Figura 2. Examen intraoral de inicio en donde se observa la presencia de coronas mal ajustadas en los órganos dentales 11, 12, 21, 22 y el frenillo labial medio hiperplásico con su inserción extendida hacia el borde gingival, y la radiografía panorámica del paciente en la que se observa hipodontia, y se han retirado las coronas de los órganos dentales 21 y 22.

de la eliminación del tejido blando se colocó cemento quirúrgico (Figura 3 A y B).

Preparación de pilares protésicos. Cinco días posteriores a la frenilectomía, se procedió a preparar los órganos dentales 12 y 22 realizando una fisura vertical con fresa de diamante de fisura recta del No. 7 sólo por la porción mesial y distal, con el objeto de evitar la rotación de la prótesis al momento de cementarla y evitar su movilidad por las fuerzas de oclusión (Figura 4).

Montaje en articulador y prueba de metales. Después de la toma de impresiones con silicón de precisión (Elite HD), se procedió a montar los modelos en un articulador semiajustable. Las coronas fueron elaboradas de níquel-titanio y acrílico para evitar traumatismo durante la oclusión y corregir el pseudoprogнатismo mandibular.



Figura 4. Preparación de los órganos dentales 12 y 22 y resultado final de la frenilectomía y gingivectomía.

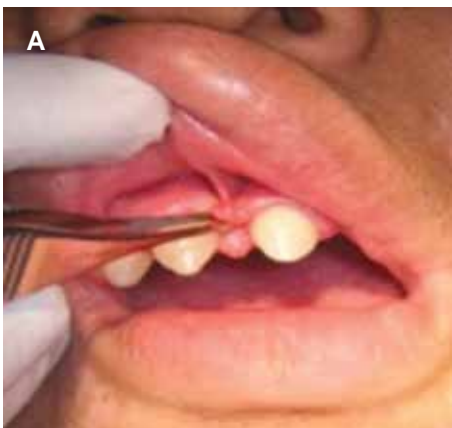


Figura 3.

A y B. Frenilectomía y gingivectomía. Colocación inmediata de cemento quirúrgico en el lecho quirúrgico.

De igual manera se elaboraron las prótesis parciales removibles mucodentosoportadas de los trayectos posteriores del maxilar superior e inferior (Figura 5).

RESULTADOS

Por las características clínicas y hereditarias, se determinó que se trataba de una displasia ectodérmica hipohidró-

tica tipo 1 ligada al cromosoma X (DEH1-X) o síndrome de Christ-Siemens-Touraine. Los resultados clínicos del tratamiento de rehabilitación bucal realizado mostraron una excelente adaptabilidad y cementado de las prótesis fijas superiores, con resultados estéticos y funcionales satisfactorios para el paciente, con apertura y cierre normal y contacto labial apropiado (Figura 6 A-D). La frenilectomía y la gingivectomía permitieron cerrar el



Figura 5.

Montaje en articulador y elaboración de las prótesis fijas y removibles superior e inferior, y prueba de metales.

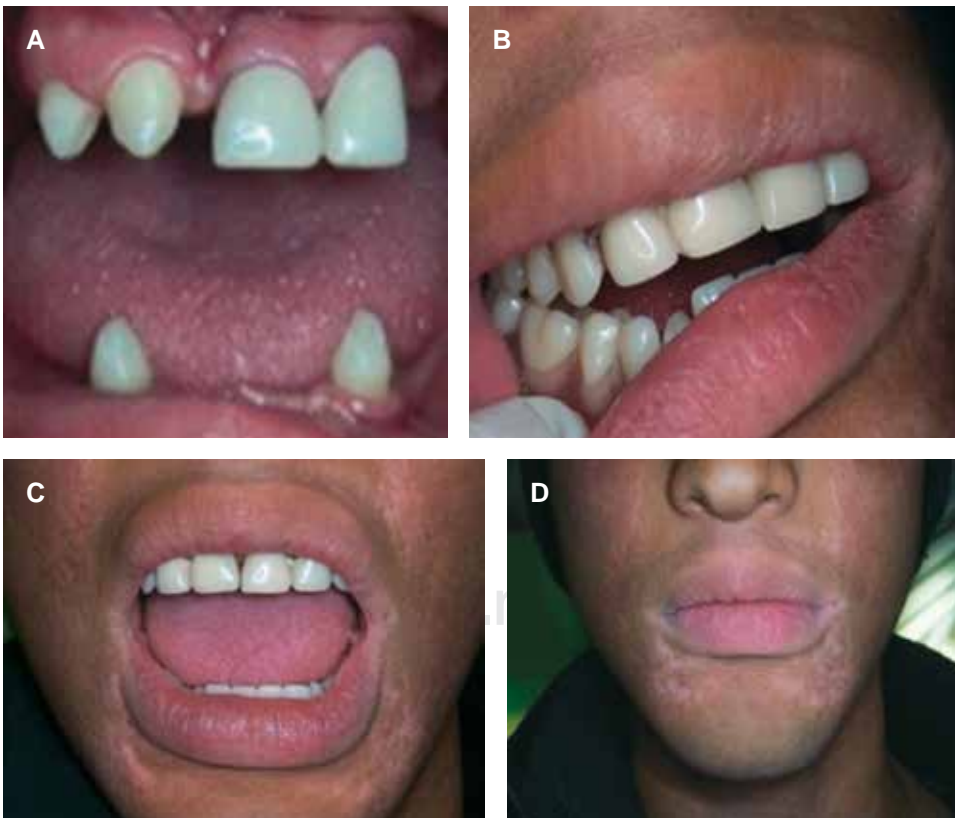


Figura 6.

A-D. Cementado de prótesis fija y aspecto clínico de la oclusión.

espacio entre los centrales y por consiguiente una mejor adaptación de las prótesis fijas. La idea de colocar prótesis dentosoportadas de acrílico permite realizar correcciones en el tamaño, conforme el individuo va creciendo, lo que impide la reabsorción ósea y evita tratamientos costosos para pacientes con escasas posibilidades económicas, una rehabilitación bucal completa y su integración en el aspecto social.

DISCUSIÓN

Los diferentes tipos de DE presentan manifestaciones clínicas diversas, relacionada con la heterogeneidad de genes y proteínas afectadas, así como de los distintos tipos de herencia, lo que ha generado dificultad para su clasificación y diferenciación clínica. En la DEH1, por ser recesiva ligada al cromosoma X, las mujeres portadoras tienen manifestaciones sutiles que pueden ayudar a identificar la forma de transmisión familiar. Presentan cabello delgado, ausencia de órganos dentales o dientes cónicos. Sin embargo, debe diferenciarse de otras alteraciones genéticas no sindrómicas en la que puede existir ausencia de órganos dentales.³⁹ En la DEH1, las glándulas sudoríparas pueden estar afectadas tanto en número como en distribución. El test de sudor de Minor ayuda a identificar la disposición y número de glándulas sudoríparas en la piel palmar. Este test se realiza mediante impregnación de la piel palmar con yodo, una vez seco se espolvorea almidón y se provocar sudoración mediante exposición a calor generado por lámpara incandescente o mediante ejercicio. La secreción de las glándulas sudoríparas se hará evidente por la aparición de puntos oscuros en los sitios donde se mezcle el yodo con el almidón.⁴⁰ Existen otras pruebas para el diagnóstico como la iontoforesis, aplicando pilocarpina en el antebrazo, el recuento de los poros sudoríparos, la termografía o el análisis de la conductancia de la piel que requiere equipos especiales, no disponibles fácilmente. Una alternativa invasiva para determinar la presencia de las glándulas sudoríparas es la biopsia cutánea, que permite evaluar disminución o ausencia de glándulas sudoríparas.³⁷ El estándar actual de diagnóstico es el estudio molecular,²⁰ este tipo de estudios está disponible en México; sin embargo, su costo es elevado, lo que limita la posibilidad de llevarlas a cabo cuando existen recursos económicos limitados.

Aun cuando el diagnóstico es fundamentalmente clínico con la tríada de hipohidrosis, hipotricosis e hipodoncia,⁴¹ se puede complementar el estudio realizando una biopsia cutánea, la cual muestra disminución o ausencia de glándulas sudoríparas.³⁷ Estas pruebas clí-

nicas permiten detectar a los padres afectados, aun con manifestaciones mínimas en las formas de herencia autosómica dominante, a excepción de los casos de mutación *de novo*, en cuyo caso los padres no estarán afectados. El caso de nuestro paciente se consideró como DEH1, ya que la madre es asintomática, y el padre no presentó ninguna manifestación clínica. Existen casos de mujeres sintomáticas con DE ligada al X, lo que podría deberse a un sesgo en la inactivación del cromosoma X, ya sea aleatoria, por alteraciones estructurales del cromosoma X o por monosomía X.⁴² Es muy importante señalar que el consejo genético para los padres de estos pacientes es imprescindible. En esta familia se considera que la madre es portadora ya que existen dos hijos afectados. El riesgo de recurrencia en descendencia subsecuente de la madre es de 50% de hijos de sexo masculino afectados y 50% de hijas portadoras. En el caso del paciente y su hermano también afectado, la posibilidad de transmitir la afección a su descendencia es 100% de hijas portadoras y ningún hijo afectado.⁴¹

Respecto a la rehabilitación oral, la decisión inicial de realizar la frenilectomía y la gingivectomía con electrobisturí coadyuvó en gran medida al aspecto estético del paciente y la colocación y adaptación de las prótesis. Un caso similar con frenilectomía fue reportado por Aranibar y colaboradores,²⁸ por lo que la presencia de frenillos cortos o largos puede ser otra característica clínica que no se había reportado previamente en la literatura. Es importante mencionar que el proceso biológico de cicatrización se puede encontrar alterado en estos pacientes, dando como resultado cicatrices defectuosas y antiestéticas, por lo que se debe planear cuidadosamente el tipo de abordaje quirúrgico, ya sea con bisturí, electrobisturí o láser quirúrgico. El tratamiento de los pacientes con DE debe ser multidisciplinario. Es recomendable que el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones dermatológicas y bucales inicien a edad temprana, en todos los tipos de DE,^{32,43} de ahí la importancia de un diagnóstico clínico apropiado, con lo que se evitarán alteraciones mayores en los órganos dentales, como caries dental, hipoplasia maxilar, atrofia de las encías, maloclusión, problemas de masticación, estéticos y de fonación. En el presente caso, no se realizó estudio cefalométrico, pero es recomendable hacerlo ya que se ha reportado que existen discrepancias óseas que afectan la oclusión,⁴⁴ de aquí la dificultad para obtener planos de oclusión favorables para elaborar las prótesis. Ya que no existe tratamiento efectivo clínicamente comprobado para la alopecia y los trastornos de la piel, se recomienda realizar una exploración clínica al menos una vez al año para evitar complicaciones, ya que el riesgo

de desarrollar melanomas puede ser alto.⁴⁵ Debido a los diferentes trastornos que presentan los pacientes, la consulta de otros especialistas es necesaria, incluyendo al otorrinolaringólogo, el oftalmólogo, el neumólogo y, si es necesario, el psicólogo.

CONCLUSIONES

El manejo clínico de estos pacientes considera las alteraciones en los epitelios y tejido conectivo bucal, ya que se altera el proceso de cicatrización posterior a una cirugía. Se debe realizar un análisis minucioso de la oclusión, el plan de tratamiento y del material dental utilizado, ya que los cambios morfológicos dentales y craneofaciales dificultan la elaboración y colocación de aditamentos protésicos. El diagnóstico temprano y plan de tratamiento multidisciplinario de los diferentes tipos de DE, entre el genetista, el dermatólogo, el patólogo, el odontopediatra y el protesista, son fundamentales para llevar a cabo una buena rehabilitación protésica, con resultados estéticos y funcionales. Es recomendable el seguimiento clínico periódico de por vida. Desafortunadamente, las condiciones sociodemográficas de muchos de estos pacientes no permiten hacer los estudios moleculares y tratamientos más completos. Este caso contribuye a realizar investigación clínica basada en evidencias que sustenten los modelos de rehabilitación en pacientes con problemas genéticos con manifestaciones bucales.

REFERENCIAS

- Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001; 38: 579-585.
- Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 351-355.
- García-Martín P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Ectodermal dysplasias: a clinical and molecular review. *Actas Dermosifiliográficas (English Edition).* 2013; 104 (6): 451-470.
- Solomon LM, Keuer EJ. The ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 1295-1299.
- Alarcón R, Ramírez P, Yañez T, Alarcón F, Solís F. Displasia ectodérmica hipohidrótica, a propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Lat.* 2006; 4 (3): 204-2010.
- Priolo M. Ectodermal dysplasias: An overview and update of clinical and molecular-functional mechanisms. *Am J Med Genet Part A.* 2009; 149A: 2003-2013.
- Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. *Histología y embriología bucodental.* 2ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2009. pp. 21-81.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica.* 9ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
- Segurado-Rodríguez MA, Ortiz-de Frutos FJ, Cornejo-Navarro P, Guerra-Tapia A, Iglesias-Díez L, Rodríguez-Peralto JL et al. Displasia ectodérmica hipohidrótica: una causa de fiebre de origen desconocido. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 253-257.
- Weizmann Institute of Science. s.f. 1. GeneCards®. EDA Gene. Ectodysplasin A. Available in: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EDA>.
- Weizmann Institute of Science. s.f. 2. GeneCards®. EDARADD Gene. EDAR Associated Death Domain. Available in: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EDARADD>.
- Salinas CF, Irvine AD, Itin PH, Di Giovanna JJ, Schneider H, Clarke AJ et al. Second International Conference on a classification of ectodermal dysplasias: development of a multiaxis model. *Am J Med Genet.* 2014; Part A 164A: 2482-2489.
- Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guique P, Masmoudi S et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARDD and WNTA10A account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Human Mutat.* 2011; 32: 70-72.
- Itin PH. Ectodermal dysplasia: thoughts and practical concepts concerning disease classification –the role of functional pathways in the molecular genetic diagnosis. *Dermatology.* 2013; 226: 111-114. Available in: <http://www.karger.com/Article/Pdf/346613> doi: 10.1159/000346613.
- Delgado-Pecellín I, Castillo-Reguera Y, Delgado-Pecellín C, Bueno-Delgado MA, González-Valencia JP, Obando-Santaella I et al. Displasia ectodérmica anhidrótica asociada a déficit de lectina de unión a manosa. *Anales de Pediatría.* 2012; 77 (1): 43-46.
- Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet.* 1994; 53 (2): 153-162.
- Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-κB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1: a000034.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {# 305100}: {03/13/2017}: World Wide Web URL: <https://omim.org/>.
- National Foundation for Ectodermal Dysplasias. 2017. Available in: <https://www.nfed.org/learn/research/classification-ectodermal-dysplasias/>.
- Wright JT, Grange DK, Fete M. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *GeneReviews®.* 2017. [Internet]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>.
- Mortier K, Wackens G. Ectodermal dysplasia anhidrotic. *Orphanet Encyclopedia.* 2004. Available in: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ectodermal-dysplasia-anhidrotic.pdf>.
- Weech AA. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect): a report of two cases. *Am J Dis Child.* 1929; 37: 766-790.
- Sybert V, Zonana J. Displasias ectodérmicas. En: Fitzpatrick TB, Freedberg, Eisen, Wolff, Goldsmith, Katz editores. *Dermatología en medicina general.* 6ª ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2005. pp: 586-594.
- Goodman RM, Gorlin RJ. Displasia ectodérmica hipohidrótica. En: *Trastornos genéticos.* Barcelona. Ed. JIMS. 1973. pp. 94-5.
- Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012; 5 (3): 197-202.
- More CHB, Bhavsar K, Joshi J, Varma SN, Tailor M. Hereditary ectodermal dysplasia: a retrospective study. *J Nat Sci Biol Med.* 2013; 4 (2): 445-450.
- Muñoz F, Lestringant G, Sybert V 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.
- Aranibar DL, Lay-Son RG, Sanz CP, Castillo TS. Displasia ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76 (2): 166-172.

29. Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC, Dari O, Ece A et al. Ectodermal dysplasia: retrospective study of fifteen cases. *Arch Med Res.* 2006; 37: 403-409.
30. Kalkan A, Yeniocak S, Bilir O, Ersunan C, Giakoup B. A rare cause of fever in the emergency department: anhidrotic ectodermal dysplasia. *Tr J Emerg Med.* 2013; 13 (2): 89-91.
31. Marín-Botero ML, Espinal-Botero G, Arroyo-Fuentes TM, Posso-Zapata MV, David-Pérez M, Castañeda-Peláez DA et al. Displasia ectodérmica hipohidrótica: reporte de casos. *Av. Odontoestomatol.* 2013; 29 (1): 11-23.
32. Pipa-Vallejo A, López-Arranz ME, González-García M. Tratamiento odontológico en la displasia ectodérmica. Actualización. *Av. Odontoestomatol.* 2006; 22 (3): 171-176.
33. Goodwin AF, Larson JR, Jones KB, Liberton DK, Landan M et al. Craniofacial morphometric analysis of individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2 (5): 422-429.
34. Sonn MGL, Romero-Jiménez. FJ. Anodoncia total en un niño de 11 años. *ODOUS Científica.* 2010; 11(1): 32-36.
35. Massís-Calvo P, Montero-Salazar O, Gómez-Fernández A. Diagnóstico y manejo odontológico del paciente infantil con displasia ectodérmica anhidrotica: síndrome de Christ Siemens Touraine. *Revista Científica Odontológica.* 2010; 6 (1): 14-19.
36. Wahlbuhl-Becker M, Faschingbauer F, Beckmann MW, Schneider H. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: breastfeeding complications due to impaired breast development. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77 (4): 377-382. doi: 10.1055/s-0043-100106. <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0043-100106>.
37. Bayliss MS. Otras Genodermatosis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editores. *Dermatología.* Vol I. Editorial Elsevier, España SA. 2004, pp. 887-914.
38. World Health Organization. Declaration of Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 373-374. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566407/>
39. Kolenc-Fusé FJ. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9: 385-395.
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: 426-432.
41. Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez J, López-González V. Displasia ectodérmica hipohidrótica. *Protoc diagn ter pediátr.* 2010; 1: 13-17.
42. Cambiaghi S, Restano L, Paakkonen K, Caputo R, Kere J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 217-224.
43. Pieri-Silva K, García-Alpizar B, Castillo-Betancourt EE, De Armas-Ávila G. Opciones de tratamiento protésico en niños con oligodoncias por displasia ectodérmica hidrótica. *Medisur.* 2014; 12 (3): 501-509.
44. Espinal GE, Ramírez LP, Sierra JI. Características dentales, cefalométricas y antropométricas en pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2010; 22 (1): 50-62.
45. Gregoriou S, Rigopoulus 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: 188-190.

Correspondencia:

José Antonio Banderas Tarabay

Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma de Tlaxcala.
Calle Ciencias de la Salud Núm. 34, Barrio de Guardia,
Zacatelco, 90740, Tlaxcala, México.
Tel. & fax: 2464626908. Celular: 246 1008979
E-mail: jabanderast@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx