

# Displasia ectodérmica hipohidrótica: una causa de fiebre de origen desconocido

M.<sup>a</sup>A. Segurado Rodríguez<sup>a</sup>, F.J. Ortiz de Frutos<sup>a</sup>, P. Cornejo Navarro<sup>a</sup>, J.L. Rodríguez Peralto<sup>b</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>c</sup>, A. Guerra Tapia<sup>a</sup> y L. Iglesias Díez<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Dermatología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. <sup>c</sup>Consulta de Sindromología. Hospital Universitario 12 de Octubre. 28041 Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 253-257)

Bajo el término de displasia ectodérmica se agrupa una gran variedad de cuadros clínicos que comparten unos rasgos comunes como la afectación de uno o varios componentes derivados del ectodermo y su origen congénito. En la actualidad se han descrito 154 tipos diferentes que se han distribuido en 11 grupos distintos (clasificación de Freire Maia, 1994). De todos ellos, el cuadro más frecuente es la displasia ectodérmica hipo/anhidrótica (síndrome de Christ-Siemens-Touraine). Se trata de un trastorno genético, cuya característica más sobresaliente es la ausencia, o más frecuentemente la disminución, de las glándulas sudoríparas, lo que ocasiona un aumento de la temperatura corporal, junto con otras alteraciones de la epidermis y sus anejos (pelo y uñas).

Se presenta un nuevo caso de displasia ectodérmica hipohidrótica en un varón prematuro de 18 meses de edad que fue remitido al servicio de dermatología por presentar desde su nacimiento una piel llamativamente seca con brotes repetidos de lesiones eczematosas y liquenificadas que se resolvían con tratamiento con corticoides tópicos. En su aspecto externo resaltaba una alopecia difusa en cuero cabelludo con un pelo rubio, ralo y fino además de la ausencia de los alveolos dentarios. Junto con todo esto, la madre había apreciado una escasa sudoración y episodios de fiebre sin sintomatología acompañante preferentemente en la época estival.

Con todo lo anterior creemos importante considerar el diagnóstico de displasia ectodérmica hipohidrótica ante un paciente que presente episodios de fiebre de origen desconocido.

## Palabras clave:

*Displasia ectodérmica. Anhidrosis. Hipohidrosis.*

## HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA: A CAUSE OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

The term ectodermal dysplasias includes many disorders that share some clinical features such as involvement

of one or several ectodermal structures and congenital origin. Currently, 154 different types divided into 11 clinical subgroups (Freire Maia classification 1994) have been described. The most frequent entity is hypo- or anhidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). This is a rare hereditary disease whose main characteristic is the absence, or more often the reduction, of sweat glands, leading to an increase in body temperature together with anomalies of the epidermis and its appendages (hair and nails). We present a case of hypohidrotic ectodermal dysplasia in a premature 18-month-old boy who was referred to our department because of markedly dry skin since birth and recurrent eczematous and lichenification lesions that had been successfully treated with topical corticosteroids. Physical examination revealed mild alopecia with sparse and fine blonde hair and the absence of dental alveoli. The boy's mother had noticed slight sweating and episodes of fever without clinical symptoms, which were more frequent in summer. Hypohidrotic ectodermal dysplasia should be included in the differential diagnosis of fever of unknown origin.

## Key words:

*Ectodermal dysplasias. Anhidrotic. Hypohidrotic.*

## INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas definen un grupo de enfermedades que presentan en común: a) ser de carácter congénito; b) afectar difusamente la epidermis y al menos uno de sus anejos; c) no tener un curso progresivo.

Desde que se describieron, han ido apareciendo multitud de cuadros clínicos diferentes originando sucesivas clasificaciones. La última de ellas, propuesta por Freire-Maia-Pinheiro en 1994<sup>1</sup>, incluye 154 tipos de displasias ectodérmicas divididas en 11 subgrupos denominados con las cifras 1, 2, 3 y 4, según se afecte el pelo, los dientes, las uñas o las glándulas sudoríparas, respectivamente.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup>A. Segurado Rodríguez.  
General Yague, 5, 4<sup>o</sup> 28020 Madrid.  
Correo electrónico: agus\_seg@yahoo.com

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

La clase más frecuente de displasias ectodérmicas es la displasia ectodérmica hipohidrótica o anhidrótica. En general, es preferible utilizar el nombre de hipohidrótica debido a que la ausencia total de glándulas sudoríparas es difícil de demostrar<sup>2</sup>.

La displasia ectodérmica hipohidrótica o síndrome de Christ-Siemens-Touraine fue descrita originalmente por Thurman en 1848<sup>3</sup>. Unas décadas después, en 1880, Darwin publicó el segundo caso.

Se estima que la frecuencia de esta enfermedad es de 1/100.000 recién nacidos vivos y su modo de herencia recesivo ligado al cromosoma X, de forma que el gen responsable lo portan las mujeres y lo manifiestan los varones. No obstante, se han descrito algunos casos de transmisión autosómica recesiva. Se postula la presencia de dicho gen en el *locus q12-q13* del cromosoma X<sup>4</sup>.

En cuanto a los antecedentes familiares de los pacientes se ha observado que alrededor del 70-80% de las ma-

dres portadoras muestran algún rasgo, a veces incompleto, de este síndrome: hipodontia y/o dientes cónicos, sudoración disminuida, diferentes grados de alopecia en el cuero cabelludo, hipoplasia de las glándulas mamarias con dificultad para la lactancia, etc.

En los niños afectados, la clave para el diagnóstico se encuentra en la disminución o falta de sudoración cuando la temperatura corporal se eleva.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

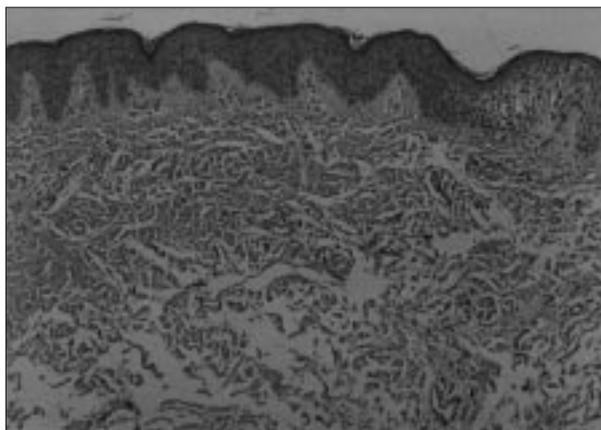
Se trataba de un niño de 3 años de edad, visitado en el servicio de dermatología a partir de los 18 meses por presentar desde los dos, piel seca con lesiones eritemato-descamativas de predominio en zonas de pliegues, mejillas y tronco, que se diagnosticaron como dermatitis atópica y para lo que seguía tratamiento con corticoides tópicos, antihistamínicos orales y emolientes con buena respuesta, aunque con recurrencias cada vez más frecuentes y más extensas.

En el historial obstétrico se señalaba un recién nacido de bajo peso (1,365 kg), fruto de un parto gemelar prematuro (32 + 6 semanas) tras una gestación inducida con cinco embriones, tres de los cuales murieron a las 10 semanas de vida intrauterina. No se evidenció consanguinidad entre los miembros de la familia. En su historial pediátrico destacaba además un ingreso hospitalario a los 2 meses de edad por un cuadro febril sin foco demostrable que al final se interpretó como una posible infección urinaria y otro ingreso a los 6 meses por un episodio de gastroenteritis aguda con acidosis metabólica.

Además, la madre refería una marcada disminución de la sudoración corporal junto con frecuentes episodios de hipertermia corporal sin sintomatología acompañante, sobre todo en verano, que mejoraban con la aplicación de paños fríos, ropa húmeda e incremento de la ingesta líquida. Sin embargo, no existían alteraciones en la secreción salival ni lagrimal. Junto a todo esto el paciente presentaba procesos catarrales frecuentes y otitis de repetición así como episodios de dificultad respiratoria que trataba con broncodilatadores, brotes de urticaria/angioedema, con un test radioalergenisorbente (RAST) positivo para huevo y pescado (clase 3, clara de huevo y pescado blanco; clase 2, yema de huevo y pescado azul).

No obstante, el desarrollo ponderostatural y psicomotor habían sido normales para su edad al igual que las determinaciones analíticas sanguíneas (incluyendo la cuantificación de inmunoglobulina E, estudio inmunológico y genético). Por el contrario, la biopsia cutánea demostró la ausencia de folículos pilosos y glándulas sudoríparas (fig. 1) y la ortopantomografía la falta de la mayoría de los alveolos dentarios y la presencia de los dos incisivos inferiores en forma de clavija.

En la exploración física llamaban la atención los rasgos faciales dismórficos (fig. 2) que le daban la apariencia de tener la cara envejecida: frente prominente, nariz en



**Figura 1.** Estudio anatomopatológico de la biopsia cutánea que demuestra la ausencia de glándulas sudoríparas.



**Figura 2.** Facies característica: orejas sobresalientes y de baja implantación, frente abombada, arrugas periorbitarias, escasez de pelo en cejas y pestañas, nariz pequeña "en silla de montar" y protrusión del labio inferior.

silla de montar, oscurecimiento y finas arrugas periorbitarias, protrusión del labio inferior y pabellones auriculares sobresalientes con un pelo rubio, escaso y fino en el cuero cabelludo y ausencia de pestañas y cejas (fig. 3). Se observaba también marcada xerodermia y placas de liquenificación en dorso de manos, rodillas y lesiones ecematosas discretas diseminadas en tronco y miembros (fig. 4).

Entre los antecedentes familiares se encontraron algunos rasgos similares a los del paciente en su hermana gemela, su madre, su tía materna y su abuela materna. Todas ellas presentaban en mayor o menor grado un pelo escaso y fino y malformaciones dentarias a modo de dientes cónicos separados con ausencia de algunas piezas.

## DISCUSIÓN

Como se ha señalado anteriormente, la displasia ectodérmica hipohidrótica fue descrita por primera vez en 1848 por Thurnam como una entidad independiente cuyo diagnóstico se basa en la presencia de determinados rasgos clínicos entre los que destacan la intolerancia al calor junto con episodios de hiperpirexia (fiebre de origen desconocido) y la ausencia o malformación de los dientes y/o alveolos dentarios<sup>5</sup>. Posteriormente, en 1929, Clouston describió la forma hidrótica, de herencia autosómica dominante, que a diferencia de la anterior no presenta anomalías dentales ni en la sudoración, pero sí alopecia total, distrofia ungueal e hiperpigmentación cutánea sobre las articulaciones. En cuanto a la patogenia de estos procesos se supone que la alteración en el desarrollo ocurre entre el tercer y el cuarto mes de gestación y se atribuye a la detención en la maduración de algunos derivados ectodérmicos como la piel y sus anejos o los dientes.

Además de la clínica que ya se ha comentado, en la displasia ectodérmica hipohidrótica se describen otros signos, fruto de las anomalías en el desarrollo de diversos tejidos ectodérmicos, que ayudan a confirmar el diagnóstico:

1. Alteraciones en el cabello en forma de alopecia total o parcial con pelo típicamente rubio, fino, corto y quebradizo tanto en cuero cabelludo como en cejas, pestañas, región púbica y axilar. Se han descrito también anomalías estructurales del tallo del pelo consistentes en fisuración longitudinal y transversal y engrosamiento de la cutícula que provoca un cabello deformado conocido como tricorrexia fisurada.

2. Alteraciones de la dentición, tanto caduca como permanente, de manera que los dientes pueden aparecer reducidos en número o ausentes, dando al paciente una apariencia de envejecimiento prematuro, o bien con anomalías morfológicas como acortamiento, aspecto cónico o con apariencia de pequeños clavos<sup>6</sup>.

3. Alteraciones en las uñas que pueden estar ausentes, ser hiperconvexas o mostrar signos de distrofia, aunque este signo es más frecuente en las formas hidróticas.



**Figura 3.** Aspecto de la parte superior del cuero cabelludo donde puede observarse el pelo típico de este síndrome: escaso, ralo, fino y rubio.



**Figura 4.** Se observan lesiones ecematosas ligeramente liquenificadas y excoriadas localizadas sobre una piel xerodérmica.

4. Alteraciones en las glándulas sudoríparas en forma de reducción tanto en número como en tamaño. Las que se ven más afectadas son las de tipo ecrino, seguidas por las apocrinas y las sebáceas. Todo esto conlleva la aparición de una piel seca y escasa sudoración que induce las crisis de hiperpirexia<sup>7</sup>. En este aspecto, la biopsia cutánea

puede ser de utilidad para confirmar la sospecha clínica y en ella es frecuente encontrar hipoplasia o aplasia de folículos pilosebáceos y/o glándulas sudoríparas.

Con menor frecuencia que lo descrito anteriormente se presentan otras características que interesa conocer como son:

1. Alta incidencia de dermatitis atópica, sobre todo de localización flexural (aproximadamente en el 65% de los pacientes) con elevación de la IgE sérica y reacciones alérgicas<sup>7</sup>.

2. Hipogammaglobulinemia que podría explicar el aumento de la susceptibilidad a presentar infecciones, entre las que destacan por su frecuencia las otitis, los catarros, las bronquitis y, en último término, neumonías.

3. Diferentes grados de hiperqueratosis palmoplantar.

4. Rasgos faciales característicos, en algunos casos descritos como "cara de viejo", consistentes en una frente prominente o "abombada", depresión del puente nasal "nariz en silla de montar", pabellones auriculares sobresalientes, labios gruesos (en parte debidos a las alteraciones dentarias), hipertelorismo, epicanto bilateral e hiperpigmentación y finas arrugas periorbitarias. Esta dismorfia facial puede repercutir psicológicamente en el niño y alterar la capacidad de adaptación social<sup>8</sup>.

5. Disfunciones de otros tipos de glándulas como las lagrimales con riesgo de provocar dacriocistitis de repetición, de las glándulas mucosas del tracto respiratorio con posible aparición de epistaxis, ocaña, disfonía, faringitis/laringitis crónica<sup>9</sup>, del tracto digestivo, del conducto auditivo (otitis o acumulaciones de cerumen), de las glándulas mamarias que puede producir déficit en la lactación.

6. Otros rasgos que aparecen descritos en algunos de los casos publicados son: cataratas, labio leporino/paladar hendido, sordera neurosensorial, retraso mental, déficit inmunológicos, etc. (tabla 1). Resumiendo todo lo

descrito anteriormente y desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de displasia ectodérmica hipohidrótica durante el período neonatal puede considerarse si se observa piel llamativamente seca, descamativa y episodios de fiebre sin foco detectable, mientras que durante la edad infantil sí existen defectos en la dentición e intolerancia al calor.

En cuanto al modo de transmisión de esta enfermedad, la mayoría de los casos se presentan con una herencia recesiva ligada al cromosoma X, de forma que el síndrome completo se presenta mayoritariamente en los varones. Hasta el 60% de las mujeres pueden expresar algunos rasgos, generalmente incompletos, del cuadro clínico, sobre todo alteraciones en el número y/o aspecto de los dientes, en el pelo o sudoración defectuosa o de distribución parcheada<sup>10</sup>. En estos últimos casos los tests desarrollados para cuantificar la sudoración pueden ayudar a la detección de los portadores<sup>11</sup>. Además de esta forma de herencia existen algunos casos del síndrome que se transmiten de modo autosómico recesivo. Estudios recientes han demostrado que el gen causante de esta enfermedad se encuentra en la región Xq12-q13.1 y que este gen codifica para una proteína transmembrana de 135 aminoácidos que se expresa en los queratinocitos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas<sup>12,13</sup>. Gracias a este descubrimiento y sirviéndose de las técnicas de análisis moleculares es posible llegar a demostrar el estado de mujer portadora, así como la aparición de mutaciones *de novo* dentro de una familia, de suma importancia para el consejo genético<sup>14</sup>.

El diagnóstico diferencial de la displasia ectodérmica hipohidrótica incluye otros tipos de displasias ectodérmicas como el síndrome de Kohlschütter (epilepsia, demencia, amelanogénesis imperfecta), la displasia ectodérmica con anomalías del pelo y sindactilia (que suele mostrar además defectos en el paladar tipo hendidura palatina/labio leporino y oligodontia), la displasia ectodérmica con ectrodactilia y hendidura palatina/labio leporino, la displasia ectodérmica hidrótica o síndrome de Clouston (autosómica dominante, de aparición predominante en individuos de origen francocanadiense, con afectación del pelo y los dientes pero sin alteraciones en las glándulas sudoríparas), el síndrome de Ellis Van Creveld (con anomalías en uñas y dientes junto a polidactilia, enanismo condrodistrófico y cardiopatía congénita), la displasia mesoectodérmica (con múltiples defectos en el sistema musculoesquelético), el síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendidura palatina/labio leporino) y el síndrome de Rapp-Hodgkin (displasia ectodérmica anhidrótica, hendidura palatina y labio leporino), entre otras. Por último, debe considerarse también dentro del diagnóstico diferencial de este cuadro el síndrome hidantoínico y el síndrome alcohólico fetal<sup>15</sup>.

TABLA 1. Rasgos diagnósticos de displasia ectodérmica hipohidrótica

<i>Piel suave y fina</i>
<i>Hipotricosis</i> : cabello ralo y escaso, cejas y pestañas despobladas o ausentes
<i>Hipohidrosis</i> : piel seca, intolerancia al calor, fiebre sin causa, convulsiones
<i>Anomalías dentarias</i> : anodontia/hipodontia, pequeño tamaño, forma cónica
<i>Facies característica</i> : nariz en silla de montar, arcos supraciliares prominentes, orejas puntiagudas de baja implantación, protrusión del labio inferior, pigmentación periorbitaria
<i>Otros rasgos</i> : uñas distróficas, disminución del lagrimeo, ausencia o hipoplasia de las glándulas mamarias, rinorrea crónica, asma, eccema, afonía, estatura baja, retraso mental, otitis e infecciones respiratorias

Generalmente el pronóstico de la enfermedad es bueno a no ser que se asocien síntomas de afectación sistémica. La mortalidad se debe principalmente a la aparición de infecciones respiratorias que afectan aproximadamente al 30% de los pacientes.

El tratamiento se basa en la terapia de soporte que incluye básicamente los cuidados de la piel con productos emolientes e hidratantes y la utilización de ropa húmeda si se practica alguna actividad física importante. Se emplearán corticoides tópicos y/o sistémicos en los casos que cursen con lesiones eccematosas bien irritativas o bien por causa de una dermatitis atópica asociada<sup>16</sup>. Se prestará especial atención al tratamiento dental que se pretende sea individualizado y adaptado de manera progresiva al crecimiento del individuo<sup>17</sup>. En las últimas publicaciones sobre este síndrome se describe la utilización del factor de crecimiento epidérmico en perfusión continua intravenosa durante los primeros 2 meses de vida cuyo efecto induciría la activación y el desarrollo de las glándulas sudoríparas<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freire-Maia-Pinheiro. Ectodermal dysplasias: A clinical classification and casual review. *Am J Med Genet* 1994; 53: 153-162.
2. Berg D, Weingold DH, Abson KG, Olsen EA. Sweating in ectodermal dysplasias syndromes. A review. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1075-1079.
3. Thurnam J. Two cases in which the skin, the hair and teeth were very imperfectly developed. *Proc R Chir Soc* 1848, 31: 71.
4. Itthagarun A, King NM. Ectodermal dysplasia: A review and case report. *Quintessence Int* 1997; 28: 595-602.
5. Park JW, Hwang JY, Lee SY, Lee JS, Go MK, Whang KU. A case of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Dermatol* 1999; 26: 44-47.
6. Ziada H, Holland T. Ectodermal dysplasia: A case report. *J Ir Dent Assoc* 1997; 43: 127-129.
7. Buysse ML. Ectodermal dysplasias: Christ-Siemens-Touraine type. *Birth defects encyclopedia*. Dover (USA): Blackwell, 1990; 597-598.
8. Hizli S, Ozdemir S, Bakkaloglu A. Anhidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome) presenting as fever of unknown origin in an infant. *Int J Dermatol* 1998; 37: 132-134.
9. Hummel P, Guddack S. Psychosocial stress and adaptive functioning in children and adolescent suffering from hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 180-185.
10. Loth M, Waibel M, Albrecht G. Christ-Siemens-Touraine syndrome. *Hautarzt* 1998; 49: 505-508.
11. Clarke A, Burn J. Sweat testing to identify female carriers of X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet* 1991, 28: 330-333.
12. Hertz JM, Nargaard Hansen K, Juncker Y, Kjeldsen M, Gregeresen N. A novel missense mutation (402 C->T) in exon 1 in the EDA gene in a family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Clin Genet* 1998; 53: 205-209.
13. Martínez F. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia caused by a novel mutation in EDA 1 gene 406 T->G. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 285-286.
14. Zonana J, Jones M, Clarke A, Gault J, Muller B, Thomas NST. Detection of de novo mutations and analysis of their origin in families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet* 1994; 31: 287-302.
15. Bayés R, Narbona E, Molina JA. Displasia ectodérmica anhidrótica (síndrome de Christ-Siemens-Weech): Aportación de cuatro casos. *Arch Pediatr* 1980; 31: 367-378.
16. Kupietzky A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: Characteristics and treatment. *Quintessence Int* 1995; 26: 285-291.
17. Dhanrajani PJ, Jiffry AO. Management of ectodermal dysplasia: A literature review. *Dent Update* 1998; 25: 73-75.
18. Vargas GA. Reduced epidermal growth factor receptor expression in hypohidrotic ectodermal dysplasia and Tabby mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 2426-2432.