

ICTIOSIS ARLEQUÍN: REPORTE DE UN CASO EN HONDURAS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Harlequin Ichthyosis: Case report from Honduras and review of literature

Gustavo Adolfo Ávila Montes,¹ María del Carmen Montoya,² Maura Carolina Bustillo,¹
Doria Aracely Carrasco,¹ César Rodríguez Maradiaga,³ Nicolle Carranza.³

¹Departamento de Ginecología Obstetricia, Hospital Escuela.

²Fundación Teletón, Clínica de Genética, Tegucigalpa, Honduras.

³Postgrado de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Autónoma de Honduras/Hospital Escuela.

RESUMEN. Introducción. Las genodermatosis ictiosiformes generalizadas forman un grupo clínico y etiológicamente heterogéneo de trastornos mendelianos de la cornificación caracterizados por hiperqueratosis y descamación de la piel. La ictiosis arlequín es la entidad más rara y severa de estas, que se presenta con un patrón hereditario autosómico recesivo. En la mayoría de los casos el pronóstico es fatal durante el primer año de vida. **Presentación del caso.** Recién nacido masculino pre término de 30^{6/7} semanas gestacionales, primogénito de padres no consanguíneos, sin historia familiar de trastornos de la piel, con un cuadro clínico característico de ictiosis arlequín quien falleció a los cinco días de vida. No hubo tratamiento con retinoides y no se le realizó autopsia. **Conclusión.** Se presenta el primer caso publicado en Honduras de ictiosis arlequín con el objeto de profundizar en el conocimiento de esta patología y presentar algunas recomendaciones a la comunidad médica del país. La consejería genética a los padres es un factor importante a considerar en el abordaje de este problema. **Palabras clave:** Ictiosis, ictiosis lamelar, anomalías congénitas, anomalías cutáneas, Honduras.

INTRODUCCIÓN

Las genodermatosis ictiosiformes generalizadas forman un grupo clínico y etiológicamente heterogéneo de trastornos mendelianos de la cornificación caracterizados por hiperqueratosis y descamación de la piel que recuerdan las "escamas de un pez",¹⁻² y reciben el nombre de ictiosis del griego *ichtys* que significa pez.³ Existen tres cuadros clínicos que se manifiestan en el recién nacido y se ha propuesto el término ictiosis congénita autosómica recesiva (conocidos como ARCI por sus siglas en inglés) para referirse a ellos: ictiosis arlequín IA, ictiosis lamelar y eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa.⁴⁻⁶ Se reconoce ahora que estos fenotipos son parte de una misma entidad, y que las descripciones fenotípicas son útiles para determinar el pronóstico y el manejo de los individuos afectados.⁷

La ictiosis lamelar es el trastorno más frecuente. Los neonatos nacen con una piel eritematosa y con el aspecto de estar envueltos en celofán (bebe colodión). Esta envoltura superficial tiende a agrietarse y más tarde a desprenderse en grandes láminas, tras lo cual se instauran las características clínicas del proceso de base. Es habitual que exista ectropión (eversión de párpados) severo, *eclabium* (eversión de labios), y puede cursar con dificultad respiratoria por constricción torácica y abdominal.⁸⁻¹⁰

La eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa aunque con menos frecuencia que la ictiosis lamelar, puede presentarse como un bebé colodión. La mayoría de las veces el neonato está

eritrodermico y se observan áreas erosivas y denudadas; rara vez es posible encontrar ampollas íntegras.⁷

La IA representa el trastorno más severo y a menudo fatal de las ARCI. Típicamente los neonatos nacen prematuramente, cubierto el cuerpo con grandes placas queratósicas, duras, gruesas, separadas por fisuras profundas. La rigidez de la piel resulta en deformación de los rasgos faciales y microcefalia. Los neonatos tienen mayor riesgo de desarrollar serias complicaciones en el periodo postnatal como distress respiratorio, deshidratación, problemas de alimentación e infecciones bacterianas con consecuencias fatales.¹¹⁻¹² Se presenta el primer caso publicado en Honduras de IA con el objeto de profundizar en el conocimiento de esta patología y presentar algunas recomendaciones a la comunidad médica del país. Se obtuvo la autorización de los padres para realizar esta publicación.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de un recién nacido de 30^{6/7} semanas gestacionales por fecha de última menstruación confiable, nacido de madre de 19 años, primigesta y padre de 26 años sin lazos de consanguinidad entre ambos. Los antecedentes personales patológicos en ambos padres fueron negativos no encontrándose exposición de la madre a rayos X, sustancias tóxicas o plaguicidas, ni antecedentes de ictiosis o enfermedades cutáneas en el árbol genealógico de ambos progenitores (Figura 1). El embarazo fue controlado en un Centro de Salud (atención de primer nivel) sin complicaciones, con una ecografía a las 21 semanas de gestación reportada como normal. La paciente fue ingresada por presentar ruptura prematura de membranas de 3 horas de evolución, evidenciándose líquido amniótico claro, no fétido, sin actividad dinámica uterina y sin modificaciones

Recibido el 22/03/2011, aceptado el 04/04/2011

Dirigir correspondencia a Dr. Gustavo Adolfo Ávila Montes, Departamento de Ginecología y Obstetricia, 5to Piso, Hospital Materno infantil, Boulevard Suyapa, Tegucigalpa, Honduras. Correo E-mail: avilagus62@gmail.com

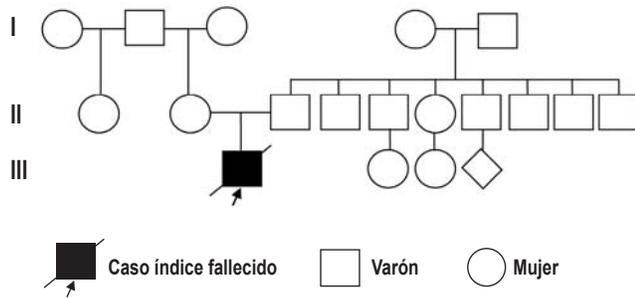


Figura 1. Árbol genealógico del paciente en el cual no se evidencia antecedentes de consanguinidad entre ambos progenitores, ictiosis o enfermedades cutáneas.

cervicales. Fue admitida a la sala de embarazo patológico con un plan de manejo conservador de la ruptura prematura de membranas, antibióticos orales e inductores de maduración pulmonar. El primer día intrahospitalario se le realizó una ecografía abdominal con equipo de ultrasonido marca Medison, modelo 128, sondas multifrecuencia, que reveló aumento de fluido amniótico o polihidramnios con un índice de líquido amniótico de 24 cm (valor normal de 8 a 22 cm), dos días después se realizó control ultrasonográfico confirmándose el aumento del fluido amniótico. Ante la sospecha de probable anomalía congénita se realizó estudio ecográfico el quinto día intrahospitalario observándose malformación facial a nivel de orbitas, región nasofaríngea, manos y pies compatibles con una probable IA en presentación pélvica (Figura 2 A, B y C).

El sexto día intrahospitalario inició actividad uterina, siendo ingresada a la sala de labor con plan de conducción con oxitocina resultando en un parto vaginal, presentación pélvica, recién nacido masculino, Apgar de 7 y 9, al primero y quinto minuto respectivamente. Los datos antropométricos al nacimiento fueron: peso de 1,810 g, perímetro cefálico: 30 cm, talla: 44 cm, perímetro torácico 28 cm, frecuencia cardíaca 140 por minuto y frecuencia respiratoria 42 por minuto. El aspecto clínico del neonato fue el siguiente: piel con grandes placas queratósicas, duras, gruesas, de coloración marrón amarillenta, separadas por fisuras profundas de fondo eritematoso y que cubrían toda la superficie corporal, extremidades semiflexionadas por contractura en flexión de codos y rodillas, que limitaban la movilidad (Figura. 3A). En la cara presentaba una serie de malformaciones características: ectopión severo e hiperemia conjuntival que ocultaba los globos oculares, hipoplasia nasal, orejas rudimentarias y *eclabium* que provocaba abertura permanente de la boca (Figura. 3B).



Figura 3A. La imagen muestra recién nacido con placas queratósicas, gruesa, duras separadas por fisuras profundas de fondo eritematoso. Figura 3B. Ectopión severo, *eclabium*, e hipoplasia nasal.

Fue ingresado en la Unidad de Cuidados Inmediatos con los diagnósticos de IA, bajo peso al nacimiento, sospecha de sepsis neonatal y recién nacido prematuro. El paciente fue mantenido con hidratación endovenosa, cobertura antibiótica, oxigenoterapia, vitamina K y un ambiente estéril para evitar infecciones. Los exámenes de laboratorio revelaron los siguientes hallazgos: Hemograma: hemoglobina 12,5; glóbulos rojos 3,480,000; hematocrito 37,4 g/dl, leucocitos 16,720/mm³; neutrófilos 52,7%(8,811/mm³); linfocitos 26,8%(4,480/mm³), PCR negativo. Tiempos de coagulación: TP 30,8 control 13,0; TTP 118,2 control 25,0; INR 2,97, glucosa 15 mg/dl



Figura 2A. Imagen ecográfica que muestra el macizo facial dismórfico, área ecogénica en zona nasal y paranasal con apenas insinuación de narinas e imagen hipocogénica como protuberancias quísticas, relacionadas a ectopión palpebral. Figura 2B. Revela boca muy abierta y encías prominentes por el *eclabium*. Figura 2C. Extremidad superior en flexión y gangrena digital (únicamente se observaron tres dedos acortados).

y aminotransferasa de alanina 49 U/L. Al quinto día de nacido presentó deterioro del estado general y falleció. No se realizó autopsia y se indicó consejería genética a los padres.

DISCUSIÓN

La primera descripción de IA fue hecha por el Reverendo Oliver Hart, de Charleston, Carolina del Sur en 1750.¹³ Este trastorno debe su nombre al aspecto de la piel que presentan los recién nacidos, caracterizada por escamas en forma de rombo, que recuerdan el traje del payaso arlequín, personaje clásico de la comedia en Italia en el siglo XVI.¹⁴

Se realizó una revisión exhaustiva en las revistas hondureñas y en los archivos de tesis no encontrándose ninguna publicación sobre la IA, por lo que en esta revisión, este es el primer caso reportado en la literatura médica nacional.

Esta entidad se presenta con un patrón de herencia autosómico recesivo y en muchas ocasiones se ha demostrado consanguinidad entre los progenitores.¹⁵⁻¹⁸ No hubo consanguinidad en el presente caso. Los padres que han tenido un hijo afectado tienen un 25% de riesgo de recurrencia en cada embarazo.¹⁹ Este tipo de herencia se expresa únicamente cuando en el genotipo de un individuo hay 2 genes alelos recesivos que pueden ser normales o dañados (mutados). Generalmente los portadores (en este caso los padres del niño) son heterocigotos para el gen, puesto que llevan un alelo normal y otro alterado. Son personas fenotípicamente normales pero que pueden transmitir su alelo defectuoso a sus hijos. Se ha estimado una incidencia de 1 en 300,000 nacimientos y se ha descrito en diferentes grupos étnicos y en ambos sexos.¹⁶

Durante mucho tiempo los mecanismos etiopatogénicos de la IA fueron desconocidos, recientemente Akiyama *et al*, identificaron mutaciones en la proteína transportadora de lípidos ABCA12 en las capas superficiales de la epidermis, impidiendo la natural transferencia desde los queratinocitos inmersos en vacuolas lipídicas hacia el espacio intercelular como parte integral de la función de barrera cutánea. La falta de formación de lípidos laminares en el espacio intercelular resulta en la formación anormal de la barrera cutánea y en un extraordinario engrosamiento del estrato córneo.²⁰ En adición, el uso del gen corrector de ABCA12 transferidos a queratinocitos de IA cultivados condujo a la restauración normal de la habilidad de las células para secretar lípidos de los gránulos laminares.²¹⁻²²

El diagnóstico prenatal de la IA sigue siendo muy difícil, pero puede ser posible en familias con un niño previamente afectado mediante biopsia cutánea fetal obtenidas después de las 19-23 semanas de gestación bajo fetoscopia o guía sonográfica.²³ Shimizu *et al*,²⁴ han planteado que las muestras tomadas del cuero cabelludo darían un diagnóstico temprano más seguro pero este procedimiento es más difícil de realizar y conlleva mayor riesgo. Más recientemente, Yanagi *et al*,²⁵ han abogado por la utilización del análisis de secuencia directa y de restricción de la digestión de enzima usando el ADN genómico fetal de células del fluido amniótico a las 16 semanas de gestación. En Honduras la fetoscopia o amnioscopia necesarios para poder realizar un diagnóstico temprano de la IA no se encuentra disponible en los centros de atención pública.

Un signo que ha sido propuesto como marcador de IA es el polihidramnios, tal como el que se presentó en este caso y que fue la circunstancia que sugirió la sospecha de una anomalía congénita.²⁶ Esto se explica por la contribución del transporte de agua a través de la alta permeabilidad de la piel del feto al líquido amniótico que se presenta durante la primera mitad del embarazo.²⁷

La realización de una ecografía convencional realizada a las 21 semanas de gestación no brindó evidencia alguna de la anomalía congénita presente en el producto. Es por eso que algunos autores han abogado por el uso de la ecografía en 3D a partir de las 17 semanas de gestación como recurso diagnóstico de elección en ciertos casos con anomalías detectadas en la ecografía de 2D.²⁸⁻²⁹ Sin embargo, este planteamiento no ha logrado obtener un amplio consenso.

Los principales signos ultrasonográficos sugestivos de IA en la ecografía 3D son: ausencia de la morfología típica de la oreja, dismorfismo facial, boca abierta grande, ausencia de la morfología nasal típica, formación quística enfrente de los ojos, piel gruesa, mínimos movimientos fetales con extremidades rígidas en posición semiflexionada, manos arrugadas que no se abren, dedos hipoplásicos con falanges cortas, líquido amniótico hiperecogénico y ausencia de anomalías viscerales.²⁸ La principal ventaja de esta técnica radica en que puede ser usada para el diagnóstico prenatal en aquellas parejas que no tienen antecedentes de IA.

El tratamiento temprano de la IA está orientado al mantenimiento de la temperatura del recién nacido colocándolo en una incubadora con ambiente humidificado, cuidado de la piel y los ojos, soporte nutricional, control del dolor, fisioterapia y control de las infecciones.³⁰⁻³¹ La mortalidad de la IA es muy alta y la mayoría de los neonatos afectados mueren en los primeros días debido a sepsis, fallo respiratorio, infecciones, pobre nutrición y desequilibrios hidroelectrolíticos.³²⁻³³ Para el cuidado tópico de la piel se recomiendan baños diarios con jabones antisépticos y el uso de pomadas emolientes cada 4 a 6 horas para mantener la piel suave e hidratada; se puede usar vaselina estéril o aceites inertes.³¹⁻³³ La lubricación de la córnea en los casos con ectropión previene la sequedad de la córnea.³¹

El tratamiento sistémico se basa en retinoides orales, etretinato o acitretinato a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, o isotretinoína en dosis de 0,5 mg/kg/día.¹⁵ En este paciente no fue posible ofrecer este tipo de tratamiento por las limitaciones del medio. En los neonatos con IA, el uso temprano de los retinoides sistémicos promueve la remoción acelerada de las placas hiperqueratósicas, y el uso continuado reduce la descamación y mejora el ectropión y el *eclabium*. Efectos adversos tóxicos y musculoesqueléticos han sido observados con el uso crónico de altas dosis de retinoides sistémicos. Sin embargo, estos efectos no han sido asociados con las bajas dosis utilizadas para tratar la IA.³²

La consejería genética está orientada a proveer información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones del trastorno genético a fin de ayudar a los padres a tomar decisiones personales basadas en el conocimiento científico. El riesgo de presentar una enfermedad heredada de esta forma aumenta con la consanguinidad, pero puede suceder que individuos sin ningún parentesco entre sí tengan el mismo gen (alelo) defectuoso por lo que tendrán un 25% de pro-

babilidades de tener un hijo (homocigoto) afectado por la enfermedad como se indicó anteriormente. Esta probabilidad se presentará por cada hijo que procee la pareja.³⁴⁻³⁵

En conclusión, la ictiosis arlequín es un trastorno severo de la piel que representa un enorme desafío incluso para los equipos

médicos de centros de atención de países desarrollados. Un enfoque multidisciplinario que involucre además a los familiares del paciente deberá ser establecido para un abordaje integral de este problema.

REFERENCIAS

- Oji V. Clinical presentation and etiology of ichthyoses. Overview of the new nomenclature and classification. *Hautarzt*. 2010;61(10):891-902.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):351-64.
- Chiavérini C. Ichthyosis génétiques. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(12):923-34.
- Vahlquist A. Pleomorphic ichthyosis: proposed name for a heterogeneous group of congenital ichthyoses with phenotypic shifting and mild residual scaling. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):454-60.
- Akiyama M. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: the underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci*. 2006; 42(2): 83–89.
- Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E *et al*. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607-41.
- Bale SJ, Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Sitio en Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2001 Jan10 [Actualizado 19 de noviembre del 2009; Consultado el 10 de diciembre del 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301593>.
- Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):349-59.
- Paredes Lascano P. Genodermatosis ictiosiformes, bebé colodión. Informe de un caso y revisión bibliográfica. *Bol Pediatr*. 2007;47(199):68-71.
- Estrada López AG, García Miranda GA, Meza Zamora DM. Bebe colodión. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67:352-358.
- Muñoz Cáceres H. Ictiosis laminar. En: Hubner Guzmán ME, Ramírez Fernández R, Nazer Herrera J, eds. *Malformaciones congénitas: diagnóstico y manejo neonatal*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2005. p. 475-478.
- Irvine AD, Paller AS. Alteraciones de la cornificación (ictiosis). En: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Dermatología Neonatal*. 2ª. ed. Barcelona: Elsevier España; 2009. p. 285-310.
- Waring JJ. Early mention of a harlequin fetus in America. *Am J Dis Child* 1932;43:442.
- National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. Mendelian Inheritance in Man. ID #242500 Ichthyosis Congénita, Harlequin Fetus Type. [Sitio en Internet]. [Consultado el 21 de febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/242500#References-242500>.
- Martínez-García S, Vera A, Romero J, Crespo V. Feto Arlequín. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94(6):392-4.
- Bianca S, Ingegnesi C, Bonaffini F. Harlequin foetus. *J Postgrad Med* 2003;49(1):81-2.
- Malik NA, Ghauri AQ. Harlequin fetus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 May;14(5):294-5.
- Larguèche K, Lâarif Z, Ajroud C, Oueslati H. Malignant keratoma: Harlequin fetus. *Rev Med Brux*. 2009;30(1):52-4.
- Bottani A. On the inheritance of Harlequin ichthyosis. *Prenatal Diagn*. 1994;14(11):1099.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Maki Goto M, Arita K. *et al*. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest*. 2005; 115(7): 1777–1784.
- Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1708–1710.
- Pérez Elizondo AD, del Pino Rojas GT. Ictiosis graves del recién nacido: una patología infrecuente. *Arch Inv Mat Inf*. 2010;2 (2):56-59.
- Akiyama M, Suzumori K, Shimizu H. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by the examination of keratinized hair canals and amniotic fluid cells at 19 weeks' estimated gestational age. *Prenat Diagn*. 1999;19(2):167-71.
- Shimizu A, Akiyama M, Ishiko A, Yoshiike T, Suzumori K, Shimizu H. Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis; potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):811-4.
- Yanagi T, Akiyama M, Sakai K, Nagasaki A, Ozawa N, Kosaki R, Sago H, Shimizu H. DNA-based prenatal exclusion of harlequin ichthyosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):653-6.
- Montague I, Fox R, Mann R. Intra-amniotic debris identified at ultrasound scanning: a feature of congenital ichthyosis *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9(5):350-1.
- Arikan II, Harma M, Barut A, Harma MI, Bayar U. Harlequin ichthyosis: a case report and review of literature. *Anatol J Obstet Gynecol* [Revista en Internet]. 2010 [Acceso el 24 de febrero de 2011];1(3). Disponible en: <http://www.anjog.net/anjog/index.php/anjog/article/viewFile/34/24>
- Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):82-5.
- Holden S, Ahuja S, Ogilvy-Stuart A, Firth HV, Lees C. Prenatal diagnosis of Harlequin ichthyosis presenting as distal arthrogyrosis using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*. 2007;27(6):566-7.
- Sánchez Monterrey I, Sarmiento Portal Y, Crespo Campos A, Portal Miranda ME. ictiosis congénita grave. *Rev Cubana Pediatr*. [Revista en Internet] 2009; [Acceso el 25 de febrero de 2011]; 81(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000100008
- Belengeanu V, Stoicanescu D, Stoian M, Andreescu N, Budisan C. Ichthyosis congenita, harlequin fetus type: a case report. *Adv Med Sci*. 2009;54(1):113-5.
- Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS. Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. *J Perinatol*. 2010;30(1):66-72.
- Peña C, Fonseca E, Unamuno P. Tratamiento de las ictiosis. *Piel*. 2000;15:90-6.
- Jones KL (Ed). *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 6th Ed. Philadelphia. Saunders, 2006. p. 976.
- Nora JJ, Fraser FC, Bear J. *Medical Genetics: principles and practice*. Fourth Edition. Lea & Febiger; Philadelphia, 1993. p. 420.

SUMMARY. Background: disseminated ichthyosiform genodermatosis constitute a large group of Mendelian disorders of cornification affecting the entire skin and characterized by hyperkeratosis and/or scaling. Harlequin Ichthyosis is the most rare and severe form of these disorders that occur with an autosomal recessive inherited pattern. In most cases, the prognosis is fatal during the first year of life. **Case review:** a 30⁶⁷ week preterm male firstborn to a nonconsanguineous couple without family history of skin disorders had a characteristic clinical picture of Harlequin Ichthyosis. The patient died in the fifth day of life. He received no treatment with retinoid drugs and no autopsy was performed. **Conclusion:** this is the first published case in Honduras of Harlequin Ichthyosis, in order to provide supplementary knowledge and recommendations to the medical society about this condition. An important consideration in addressing this condition is genetic counseling to both parents. **Keywords:** Ichthyosis, ichthyosis lamellar, congenital abnormalities, skin abnormalities, Honduras.