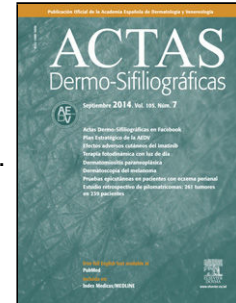


# Journal Pre-proof

ICTIOSIS: Actualización clínica y molecular. Parte 2: ictiosis sindrómicas.  
Abordaje diagnóstico y terapéutico de las ictiosis

C. Gutiérrez-Cerrajero R. González Sarmiento Á. Hernández Martín



PII: S0001-7310(24)01061-5

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.09.026>

Reference: AD 4221

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 2 July 2024

Accepted Date: 1 September 2024

Please cite this article as: Gutiérrez-Cerrajero C, González Sarmiento R, Hernández Martín Á, ICTIOSIS: Actualización clínica y molecular. Parte 2: ictiosis sindrómicas. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las ictiosis, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.026>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

## Sección. Revisiones

**ICTIOSIS: Actualización clínica y molecular. Parte 2: ictiosis sindrómicas.  
Abordaje diagnóstico y terapéutico de las ictiosis.**

**ICHTHYOSIS: clinical and molecular update. Part 2: syndromic ichthyosis.  
Diagnostic and therapeutic approach of ichthyosis**

C. Gutiérrez-Cerrajero<sup>a,b</sup>, R. González Sarmiento<sup>a,b</sup> (gonzalez@usal.es), Á. Hernández Martín<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca (c/ Alfonso X el Sabio s/n, 37007, Salamanca, España)

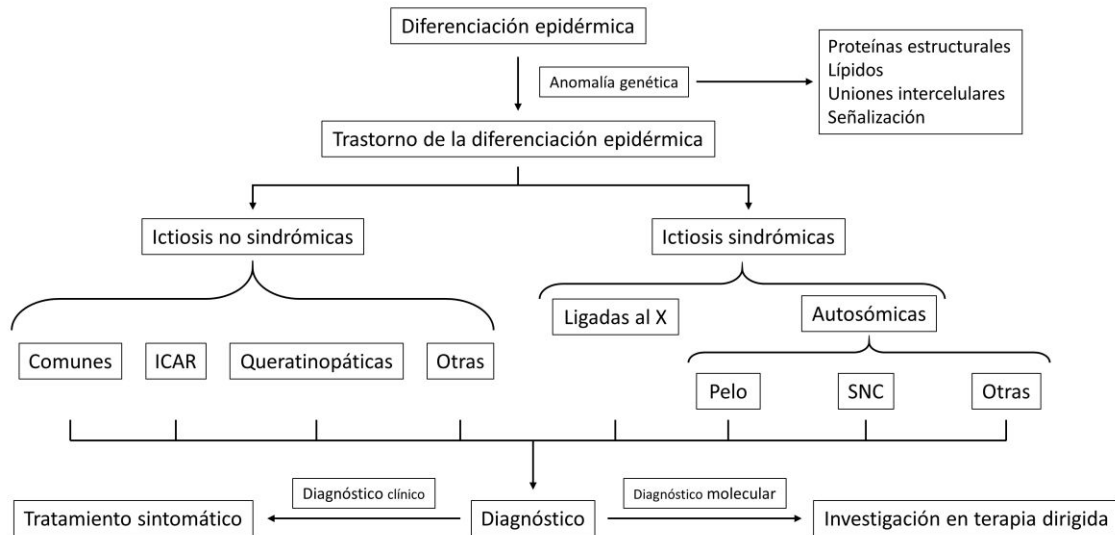
<sup>b</sup>. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) (Paseo de San Vicente, 182, 37007, Salamanca, España)

<sup>c</sup>. Servicio de Dermatología, Hospital Infantil Niño Jesús (Av. Menéndez Pelayo 65, 28009, Madrid, España)

\*. Autor de correspondencia

(ahernandez@aedv.es)

## Graphical abstract



## Resumen

Las ictiosis síndrómicas son un grupo de enfermedades cuyas alteraciones genéticas tienen repercusión tanto en tejidos epidérmicos como no epidérmicos, por lo que los pacientes presentan clínica cutánea y síntomas en varios órganos o aparatos. La mayoría son excepcionales y en algunas de ellas la descamación ictiosiforme ha sido pobremente caracterizada. Su patrón hereditario es diverso, sus manifestaciones clínicas extracutáneas heterogéneas y la afectación cutánea muy variable, lo cual dificulta una buena subclasificación clínica.

El diagnóstico de las ictiosis reside en una buena anamnesis, una exploración física detallada, y la detección de hallazgos analíticos y/o histológicos asociados. El estudio genético es imprescindible, no sólo para alcanzar el diagnóstico de certeza, sino porque conocer el sustrato molecular concreto en cada paciente es el primer paso para encontrar un régimen terapéutico individualizado. El tratamiento pasa por eliminar las escamas y mantener la piel hidratada mediante el uso de terapia tópica con exfoliantes y emolientes. Además, en la actualidad, se están desarrollando terapias de reemplazo dirigidas a sustituir las proteínas y los lípidos específicamente alterados en cada entidad, y se están empezando a evaluar estrategias de terapia génica cuya finalidad última es la curación. En la segunda parte de este trabajo hacemos una actualización

clínica y genética de las entidades sindrómicas, así como una actualización del diagnóstico y tratamiento de las ictiosis.

### **Palabras clave**

Ictiosis, desórdenes de la cornificación, genodermatosis, revisión

### **Abstract**

Syndromic ichthyoses are a group of disorders whose genetic alterations impact both epidermal and non-epidermal tissues. Therefore, patients present symptoms in other organs. Most are extraordinary and, in some, ichthyosiform desquamation has been poorly described. Their patterns of inheritance are diverse; their extracutaneous clinical signs, heterogeneous; and the skin symptoms, highly variable, which hinders a proper clinical classification.

Ichthyosis diagnosis starts with proper anamnesis, detailed physical examination, and detection of associated analytic and/or histologic findings. Genetic testing is indispensable, not only for diagnostic certainty, but also because understanding the molecular substrate for each patient is the first step towards finding an individualized therapeutic regimen. While it will almost invariably involve facilitating desquamation and maintaining skin hydration using topical exfoliants and emollients, recently, replacement therapies aiming at substituting the proteins and lipids specifically altered in each patient are being developed and gene therapy approaches with the ultimate goal of curing the disease are being assessed. In part 2 of this review, we'll be updating the clinical and genetic findings of syndromic entities, ichthyosis diagnosis and treatment

### **Keywords**

Ichthyosis, disorders of cornification, genodermatosis, review

Las ictiosis sindrómicas son un grupo de enfermedades cuyas alteraciones genéticas tienen repercusión tanto en tejidos epidérmicos como no epidérmico como consecuencia del trastorno genético, por lo que los pacientes presentan síntomas en otros órganos u aparatos. La mayoría son excepcionales y en algunas de ellas la descamación ictiosiforme ha sido pobremente caracterizada, por lo que sólo detallaremos aquí las más relevantes (Tabla 1). Se subdividen en función de su herencia y de los síntomas extracutáneos asociados más relevantes<sup>1</sup>.

i. Ictiosis sindrómicas ligadas al cromosoma X

En este grupo, todos los genes causales están involucrados en la síntesis de colesterol.

- ***Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X sindrómica***: los pacientes con este tipo de ictiosis presentan un fenotipo cutáneo similar al de la forma no sindrómica pero asocian síntomas extracutáneos variables que pueden incluir anosmia, hipogonadismo hipogonadotrófico (síndrome de Kallman) y retraso mental. Se debe a la presencia de microdeleciones heterocigotas amplias que afectan tanto al gen *STS*<sup>2</sup> como a los genes contiguos, cuya ausencia determina el espectro clínico asociado. En sentido estricto, este tipo de ictiosis podría ser considerada no sindrómica, ya que los síntomas extracutáneos no son provocados por la deficiencia de STS, sino por la deleción adicional de genes contiguos que provocan la sintomatología sindrómica.
- ***Síndrome IFAP (Ichthyosis follicularis - alopecia - photophobia)***: se caracteriza por afectación cutánea generalizada con eritema, hiperqueratosis folicular, queratodermia palmoplantar, alopecia y fotofobia. Algunos pacientes presentan adicionalmente retraso mental, opacidad corneal, displasia renal, criptorquidia y malformaciones esqueléticas (síndrome BRESHECK). Está causado por variantes patogénicas recesivas en *MBTPS2*<sup>3</sup>. Es interesante destacar que existe una entidad fenotípicamente muy similar denominada displasia mucoepitelial hereditaria (o IFAP2) originada por variantes patogénicas dominantes en *SREBF1*<sup>4</sup>, un gen que no se localiza en el cromosoma X sino en el cromosoma 17 (Figura 1). Ambos genes son factores de transcripción que activan la ruta de síntesis de colesterol.
- ***Condrodisplasia punctata tipo 2***: esta entidad, letal en varones, presenta un fenotipo peculiar de ictiosis de distribución blaschkoide debido a inactivación del cromosoma X. Es típica la presencia de cataratas, la asociación de anomalías esqueléticas como talla baja y acortamiento rizomélico de las extremidades, y las imágenes radiológicas puntiformes en las epífisis de los huesos largos. Está causada por variantes patogénicas dominantes en *EBP*<sup>5</sup>, gen que codifica una enzima de la síntesis de colesterol.

ii. Ictiosis sindrómicas autosómicas con anomalías prominentes del pelo

Este grupo se caracteriza porque los pacientes presentan anomalías características en el pelo, hallazgo clínico que puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, tanto las manifestaciones clínicas como el sustrato molecular y etiopatogénico es muy diverso.

- **Síndrome de Netherton:** es, probablemente, la ictiosis sindrómica más habitual y la que resulta más fácil de diagnosticar cuando se identifican las alteraciones del tallo del pelo. Aunque existen casos descritos de presentación neonatal como bebé colodión, la gran mayoría de los niños nacen eritrodérmicos y con una importante alteración de la barrera cutánea que condiciona la aparición de episodios recurrentes de deshidratación hipernatrémica y sepsis. Es característico el intenso eritema facial de los pacientes, que a menudo presentan un prurito intenso e incoercible. Con el tiempo, los pacientes pueden desarrollar la afectación cutánea característica denominada *ictiosis linear circumfleja*, en las que se aprecian lesiones arciformes o polilobuladas con descamación en doble borde (Figura 2). La mayoría de los pacientes presentan tricorrexis invaginata o pelo *en caña de bambú*, una afectación del tallo del pelo que puede afectar tanto al cabello como a las cejas y las pestañas y que puede adivinarse en la exploración dermatoscópica (Figura 3). En consecuencia, el pelo de los pacientes es corto y desigual, ya que es frágil y se quiebra con facilidad a nivel de las zonas de tricorrexis invaginata. Muchos pacientes sufren también diátesis atópica, presentando brotes ecematiformes en la piel y alergias alimentarias, así como lesiones verruciformes, y predisposición a sufrir infecciones cutáneas por virus del papiloma humano. El síndrome de Netherton está causado por variantes patogénicas recesivas en *SPINK5*<sup>6</sup>. Se puede diagnosticar por inmunohistoquímica de la piel, ya que los pacientes presentan una ausencia de expresión de LEKTI, la proteína que codifica este gen y que se expresa en el estrato córneo. Su ausencia impide la inactivación de las kalikreinas, enzimas epidérmicas responsables de la degradación de los corneocitos necesaria para la descamación fisiológica.
- **Síndrome SAM** (*Severe dermatitis - multiple allergies - metabolic wasting syndrome*): es un trastorno desmosómico cuyo acrónimo resume sus rasgos clínicos fundamentales: *Severe dermatitis* (eritrodermia ictiosiforme), *Allergies* (alergias) y *Metabolic wasting*, es decir, fallo de medro y retraso estatoponderal grave. Fue descrito tiempo después de la última

clasificación consenso, por lo que no está incluida en la misma. Sin embargo, creemos que su origen fisiopatológico y sus manifestaciones clínicas justifican la inclusión del SAM en el grupo de las ictiosis sindrómicas con anomalías del pelo. El cuadro debuta al nacer y a menudo asocia infecciones sistémicas de repetición que ponen en peligro la vida del niño. Desde el punto de vista cutáneo, los pacientes presentan una eritrodermia descamativa grave con hipotricosis y onicodistrofia (Figura 4). No es infrecuente observar anomalías del esmalte dental y lesiones hiperpigmentadas transitorias cuyo análisis histológico sugiere origen postinflamatorio (Figura 5). El síndrome SAM está causado por variantes patogénicas recesivas en *DSG1*<sup>7</sup> o dominantes en *DSP*<sup>8</sup>. En este último caso, puede haber cardiomiopatía asociada, ya que la DSP se expresa también en tejido cardíaco<sup>9</sup>.

- **Tricotiodistrofia:** se caracteriza por ictiosis junto con pelo y uñas quebradizas en los que se detecta deficiencia de azufre. La descamación ictiosiforme suele ser leve, de tono oscuro y relativamente grande, con afectación de la frente y el tronco (Figura 6). Es característica la observación de bandas alternantes claras y oscuras en el tallo del pelo bajo luz polarizada (bandeado en cola de tigre). Está causada por variantes patogénicas recesivas en *AARS1*<sup>10</sup>, *GTF2E2*<sup>11</sup>, *MAARS1*<sup>10</sup>, *MPLKIP*<sup>12</sup>, *RNF113A*<sup>13</sup> o *TARS1*<sup>14</sup>, que codifican proteínas involucradas en la traducción de proteínas. También existe un subtipo que presenta adicionalmente fotosensibilidad, neuropatía progresiva y envejecimiento acelerado causado por variantes patogénicas recesivas en *ERCC2*<sup>15</sup>, *ERCC3*<sup>16</sup> o *GTF2H5*<sup>17</sup>, que codifican proteínas encargadas de la reparación del ADN además de la traducción de proteínas. Como en casos anteriores, este grupo presenta una llamativa heterogeneidad molecular que dificulta extraordinariamente la correlación genotipo y fenotípica.

iii. Ictiosis sindrómicas autosómicas con signos neurológicos prominentes

El proceso más frecuente de este grupo es el **Síndrome de Sjögren - Larsson**, que se caracteriza por discapacidad intelectual, parálisis espástica y anomalías oculares (retinopatía cristalina) muy sugerentes del diagnóstico. La afectación cutánea, poco expresiva, consiste en una discreta hiperqueratosis generalizada que en algunas zonas determina lesiones lineales paralelas denominadas en *rail de tren* y que en las flexuras puede recordar a la liquenificación. Muchos pacientes presentan picor importante. Está causado por variantes patogénicas recesivas en

*ALDH3A2*<sup>18</sup>, una aldehído graso deshidrogenasa responsable de la síntesis de ácidos grasos utilizados en la síntesis de ceramidas.

#### iv. Otras ictiosis sindrómicas

Este grupo incluye diversas entidades que no responden a las características de los grupos anteriores.

- **Síndrome KID** (*keratitis - ichthyosis - deafness*): se caracteriza por queratitis, hiperqueratosis espinulosa, queratodermia palmoplantar y sordera neurosensorial. Está causada por variantes patogénicas dominantes en *GJB2*<sup>19</sup> o *GJB6*<sup>20</sup> o recesivas en *AP1B1*<sup>21</sup>, que codifican proteínas de las uniones gap encargadas de la comunicación intercelular y el complejo adaptador de las vesículas recubiertas de clatrina respectivamente. Adicionalmente, variantes patogénicas postzigóticas en *GJB2* causan lesiones queratóticas siguiendo una distribución blascoide, que si afectan a las gónadas pueden transmitirse a la descendencia como síndrome KID<sup>22</sup>. Estas formas mosaico tienen un menor impacto sistémico porque respetan la visión y la audición (Figura 7).
- **Enfermedad por depósito de lípidos neutros**: también conocida como enfermedad de Chanarin-Dorfman, este cuadro se caracteriza por ictiosis con fenotipo de eritrodermia ictiosiforme congénita leve, hepatoesplenomegalia, miopatía, hipoacusia y cataratas<sup>23</sup>. Histológicamente, se observa acumulación de vacuolas lipídicas en la mayoría de tejidos (Figura 8). Está causada por variantes patogénicas recesivas en *ABHD5*<sup>24</sup>, que codifica una enzima que sintetiza ácido linoleico para la síntesis de ceramidas y cuya anomalía determina el depósito de ácidos grasos neutros intracelulares.

Las características principales de las ictiosis sindrómicas más infrecuentes se detallan en la Tabla 2.

#### Diagnóstico

La alteración generalizada de la barrera cutánea en pacientes con TDE (trastornos de la diferenciación epidérmica) está presente desde el nacimiento o los primeros meses de vida, lo que facilita el diagnóstico clínico. Sin embargo, la escasa correlación entre el fenotipo y el genotipo dificulta un diagnóstico más preciso en muchos casos. En la Figura 9 se propone un algoritmo diagnóstico en el que una adecuada anamnesis es determinante.

Las analíticas de sangre, incluyendo recuento de glóbulos rojos, funciones hepática y renal, niveles de electrolitos en sangre, niveles de inmunoglobulinas en suero y frotis de sangre, pueden



ayudar a excluir formas sindrómicas de ictiosis con sus anomalías asociadas<sup>25</sup>. Por ejemplo, el síndrome de Netherton y los trastornos desmosómicos llevan asociado un riesgo de deshidratación hipernatrémica en bebés<sup>7,26</sup>. Además, los niveles de inmunoglobulinas en suero pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial con inmunodeficiencias hereditarias, que también pueden presentar eritema y descamación. Se debe considerar referir el paciente a otros especialistas dependiendo de los hallazgos clínicos<sup>25</sup>. El síndrome Chanarin-Dorfman presenta gotas lipídicas en granulocitos y monocitos en frotis de sangre (la denominada anomalía de Jordan)<sup>27</sup> (Figura 8).

La realización de biopsias para histología de rutina, inmunohistoquímica o, más raramente, microscopía electrónica pueden ayudar en el diagnóstico diferencial<sup>28</sup>. La ausencia de expresión inmunohistoquímica de LEKTI (codificada por *SPINK5*) puede confirmar un diagnóstico de síndrome de Netherton<sup>29</sup> y es de especial utilidad si no se dispone de análisis genético<sup>28</sup>. El examen del tallo del pelo al microscopio óptico es una técnica accesible y no invasiva que aporta información útil en las ictiosis asociadas a anomalías capilares, como la tricorrexia invaginada en el síndrome de Netherton o la apariencia en “cola de tigre” bajo luz polarizada en la tricotiodistrofia<sup>30</sup>. A pesar de que el diagnóstico clínico de las ictiosis puede realizarse fácilmente, la correlación fenotipo-genotipo es a menudo difícil de establecer. El análisis genético por secuenciación de última generación es de uso generalizado en países desarrollados para confirmar el diagnóstico pero no encuentra anomalías genéticas en un 15% a 20% de los pacientes con fenotipo de TDE<sup>31-35</sup>. Esto puede deberse a variantes patogénicas no detectables o no descritas, siendo estas últimas las que permiten ampliar el grupo de las ictiosis cuando se correlacionan con hallazgos clínicos distintivos.

### Consejo genético

Los TDE siguen patrones de herencia mendeliana monogénica, lo que permite el consejo genético, en el que se facilita información a las familias afectadas (pacientes y familiares) sobre los mecanismos moleculares y la probabilidad de transmisión a posibles descendientes. Sin embargo, la percepción del riesgo de tener un hijo afectado varía mucho dependiendo de cada enfermedad y un embarazo puede no ser considerado de riesgo por parejas que ya tienen un hijo con afectación leve. Por el contrario, los pacientes con formas graves o afectación importante de la calidad de vida pueden pedir consejo genético para evitar riesgos en futuros embarazos<sup>36</sup>.

Particularidades regionales, culturales y socioeconómicas también pueden influir en el acceso al consejo genético.

El diagnóstico prenatal requiere de la obtención de tejido embrionario. Bajos niveles de estriol no conjugado y variación en número de copias en suero materno (que detecta deleciones en los cromosomas sexuales maternos) están estrechamente relacionados con un aumento del riesgo de IRLX en fetos varones y puede utilizarse, junto con otras técnicas moleculares, para el diagnóstico prenatal<sup>37,38</sup>. En cualquier caso, el método de elección para diagnóstico prenatal es el análisis genético de variantes patogénicas conocidas en la familia. El diagnóstico preimplantacional puede ser utilizado por parejas en riesgo para elegir embriones no afectados antes de la fecundación in vitro, aunque muchos países no lo consideran apropiado para ictiosis<sup>39</sup>.

### Tratamiento

Los TDE son enfermedades genéticas que todavía no tienen tratamiento curativo. Actualmente la terapia está dirigida a aliviar los síntomas con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto requiere tratamientos que, por tanto, no sólo tienen que ser efectivos sino también seguros y bien tolerados. Sin embargo, la realidad es que hay pocos estudios sobre los efectos a largo plazo de las terapias y su eficacia varía mucho entre pacientes, incluso entre los que padecen el mismo tipo de TDE. Por tanto, el tratamiento elegido y el régimen de administración dependen de recomendaciones de expertos recogidas en guías de atención, del intercambio de información con asociaciones de pacientes, de la accesibilidad al tratamiento y de la experiencia personal de cada paciente<sup>26,40,41</sup>.

### **Tratamiento tópico**

La base de toda terapia de los TDE son los tratamientos tópicos, cuyo objetivo es disminuir el grosor de la epidermis y facilitar su descamación, así como reducir el prurito, la tirantez y la formación de fisuras, mejorando la apariencia de la piel. Para ello pueden actuar a distintos niveles pero el objetivo siempre es normalizar la función de la barrera epidérmica<sup>42</sup>.

### **Baños y exfoliación**

Los baños tienen como objetivo ablandar las escamas para facilitar su eliminación mediante la exfoliación mecánica. Los baños han de ser prolongados y se pueden suplementar con sales, aceites o bicarbonato para aumentar la hidratación y promover la exfoliación. El hipoclorito sódico diluido puede ayudar a controlar las infecciones cutáneas y disminuir el olor que puede provocar

el sobrecrecimiento microbiano en los pacientes con hiperqueratosis pronunciada. La exfoliación se puede llevar a cabo con la mano, esponjas, limas, piedra pómez o incluso con tijeras en el caso de las escamas más grandes con desprendimiento parcial. Este proceso suele requerir entre 30 y 60 minutos al día, lo cual es un factor que incide significativamente en la calidad de vida de los pacientes, ya que deben priorizar esto sobre otras actividades como los juegos infantiles, el estudio, el trabajo y el ocio. En TDE con afectación del cuero cabelludo es importante eliminar las escamas y costras para evitar la alopecia cicatricial, que muchas veces es inevitable a pesar de estos cuidados.

### ***Emolientes***

Los emolientes tienen como objetivo mantener un correcto equilibrio hídrico, hidratando la epidermis y sellando la barrera para evitar la pérdida de agua. Su formulación influye en el grado de hidratación, lubricación y oclusión que proporcionan. Sin embargo, el efecto ocluyente puede interferir con la sudoración, agravando la intolerancia al calor que sufren muchos pacientes. La vaselina y la parafina son emolientes baratos y eficaces pero cosméticamente incómodos, lo que puede hacer preferibles otras formulaciones basadas en urea, propilenglicol o dexpanthenol. En general, suele ser necesario aplicarlos por lo menos dos veces al día<sup>40</sup>.

### ***Queratolíticos tópicos***

Los queratolíticos facilitan la degradación proteolítica del citoesqueleto y las uniones intercelulares, lo cual reduce la hiperqueratosis y facilita la descamación. Estos fármacos incluyen urea, ácido salicílico y ácido láctico. Los efectos adversos suelen ser leves, e incluyen picor, ardor e irritación; no obstante, los ácidos pueden absorberse y tener efectos secundarios sistémicos<sup>43</sup>. Esto es especialmente grave en el caso del ácido salicílico, que puede causar salicilismo con náuseas, vómitos, taquipnea, irritabilidad, coma e incluso muerte. Por tanto, es especialmente importante limitar su aplicación, particularmente en niños, pacientes con función renal o hepática alterada y en casos con un elevado porcentaje de la superficie corporal afectada<sup>44</sup>.

### ***Retinoides***

Los retinoides disminuyen la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, controlando el número de células que pueden formar el estrato córneo y reduciendo la hiperqueratosis y la inflamación. Están disponibles sólo en algunos países en los que están comercializados para el

acné, por lo que se emplean fuera de indicación en ficha técnica. El tazaroteno<sup>45</sup> y el adapaleno<sup>46</sup> han demostrado eficacia con baja incidencia de efectos adversos<sup>47</sup>.

En el caso de pacientes con síntomas más graves, el tratamiento tópico aislado puede requerir mucho tiempo y dar resultados subóptimos, lo que lleva al uso de retinoides orales. Los más utilizados son la acitretina, alitretinoína, y la isotretinoína. Son de especial utilidad en enfermedades con escamas gruesas como las de la ictiosis laminar, pero son poco eficaces en formas puramente eritrodérmicas y mal tolerados por pacientes con fragilidad cutánea como las ictiosis epidermolíticas. Los efectos secundarios de los retinoides sistémicos suelen ser dosis dependientes e incluyen queilitis, sequedad nasal, xerosis, pérdida de pelo, irritación de la conjuntiva y anomalías lipídicas y hepáticas. Su uso crónico puede causar hiperostosis esquelética con espolones y calcificaciones de la columna vertebral y los tendones. Adicionalmente, tienen un prolongado potencial teratogénico con periodos de eliminación que varían entre un mes (isotretinoína y alitretinoína) y tres años (acitretina). Por tanto, es necesario realizar un seguimiento a los pacientes que siguen tratamientos con retinoides orales que incluya enzimas hepáticas, perfil lipídico, radiografías y tests de embarazo. Estas consideraciones junto con la edad condicionan el agente utilizado, así como las dosis iniciales y de mantenimiento a utilizar<sup>48-50</sup>.

### ***Terapias dirigidas***

Recientemente están empezando a aparecer terapias dirigidas de manera más específica contra las alteraciones moleculares de los TDE.

Una de estas dianas es la disregulación inmune, ya que diversos TDE muestran polarización hacia un fenotipo Th17/IL-23. Consecuentemente, se han empezado a utilizar anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes proteínas de esta vía como IL-17A (secukinumab), IL-12 e IL-23 (ustekinumab) e IL4R/13R (dupilumab). Estos anticuerpos han demostrado ser útiles en algunos pacientes con trastornos desmosómicos<sup>51,52</sup> o síndrome de Netherton, pero su eficacia irregular y/o transitoria no permite generalizar su uso<sup>53</sup>.

Las terapias de reemplazo van dirigidas contra las propias proteínas y lípidos alterados en cada TDE con el objetivo de suministrar las moléculas alteradas en cada enfermedad. La terapia de reemplazo de lípidos ha mostrado especial utilidad en el síndrome CHILD en el que el tratamiento con colesterol y estatinas mejora marcadamente el fenotipo de la mayoría de pacientes<sup>54,55</sup>.

Paralelamente, se está evaluando terapia de reemplazo proteico para suministrar transglutaminasa 1 en pacientes con ictiosis laminar<sup>56</sup>.

La terapia génica tiene como objetivo suplementar una copia sana del gen afectado (terapia génica farmacológica) o reparar la mutación en el ADN genómico del paciente (terapia génica curativa). Hasta la fecha sólo se han evaluado estrategias de terapia génica farmacológica en ensayos clínicos dirigidos contra *TGM1* en ictiosis laminar<sup>57</sup> y *SPINK5* en síndrome de Netherton<sup>57</sup>. La terapia génica curativa está en los primeros estadios de desarrollo, debido a la dificultad para modificar el ADN genómico, pero hay un gran interés ya que sería el único tratamiento capaz de curar una enfermedad genética<sup>58</sup>.

### ***Aspectos especiales del tratamiento***

Muchos TDE presentan síntomas asociados a los defectos de la barrera cutánea que también tienen que ser controlados. El prurito es muy común y disminuye considerablemente la calidad de vida<sup>59</sup>. El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra las rutas inflamatorias (dupilumab<sup>60</sup>, ustekinumab<sup>61</sup> y secukinumab<sup>62</sup>) parecen eficaces, pero los resultados son inconstantes y a menudo transitorios. La hipohidrosis aumenta el riesgo de sufrir golpes de calor, lo que hace necesario limitar el ejercicio físico y permanecer en entornos frescos. En el cuidado ocular, el principal objetivo es mantener la lubricación mediante el uso profiláctico de lágrimas artificiales<sup>62</sup>. La descamación en el canal auditivo puede causar hipoacusia de conducción, aumenta el riesgo de infecciones y puede causar daño irreversible en el tímpano, lo que hace necesario el seguimiento otorrinolaringológico regular<sup>63</sup>. En las formas más graves, es preciso un seguimiento regular de parámetros metabólicos y una suplementación nutricional adecuada<sup>64</sup>. El defecto de la barrera epidérmica facilita la aparición de infecciones bacterianas y fúngicas, que pueden pasar desapercibidas debido al fenotipo cutáneo de los TDE.

Los síntomas extracutáneos de los TDE ponen de manifiesto la necesidad crítica de equipos multidisciplinares para proporcionar un cuidado adecuado. Oftalmólogos, otorrinolaringólogos y nutricionistas son especialmente importantes. Los pacientes con manifestaciones extracutáneas necesitan especialistas de acuerdo a los órganos afectados, como neurólogos, gastroenterólogos o traumatólogos. Así, numerosos pacientes con IRLX presentan déficit de atención e hiperactividad y necesitan atención neuropsicológica<sup>65</sup>. Finalmente, algunos estudios han mostrado que la fisioterapia puede disminuir la gravedad de los síntomas y mejorar la calidad de vida<sup>66</sup>.

***Impacto en la calidad de vida***

Los TDE pueden tener un impacto profundo en la calidad de vida debido a sus manifestaciones físicas, el requerimiento de cuidados constantes de la piel y el estigma social asociado. La visibilidad de su enfermedad puede conllevar dificultades psicosociales y problemas psicológicos, por lo que hay que abordar tanto las necesidades físicas como las emocionales.

Las asociaciones de pacientes juegan un papel crucial en la mejoría de la calidad de vida, proporcionando información, apoyo y recursos. En España, la Asociación Española de Ictiosis (ASIC) ([www.ictiosis.org](http://www.ictiosis.org)) se dedica a ayudar a personas afectadas y sus familias, promoviendo la conciencia, el apoyo psicosocial y la integración de los pacientes en la sociedad. ASIC también fomenta la investigación y colabora con profesionales de la salud para mejorar el manejo de la enfermedad. Esta labor está representada en Latinoamérica por distintas asociaciones en función de cada país, como [www.ictiosis.cl](http://www.ictiosis.cl) en Chile, entre otras.

**Bibliografía**

1. V. Oji, G. Tadini, M. Akiyama, C. Blanchet Bardon, C. Bodemer, E. Bourrat, P. Coudiere, J.J. Digiovanna, P. Elias, J. Fischer, P. Fleckman, M. Gina, J. Harper, T. Hashimoto, I. Hausser, H.C. Hennies, D. Hohl, A. Hovnanian, A. Ishida-Yamamoto, W.K. Jacyk, S. Leachman, I. Leigh, J. Mazereeuw-Hautier, L. Milstone, F. Morice-Picard, A.S. Paller, G. Richard, M. Schmuth, H. Shimizu, E. Sprecher, M. Van Steensel, A. Taïeb, J.R. Toro, P. Vabres, A. Vahlquist, M. Williams, H. Traupe. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorze 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63; 607–641. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2009.11.020>.
2. P.M. Elias, D. Crumrine, U. Rassner, J.P. Hachem, G.K. Menon, W. Man, M.H. Wun Choy, L. Leypoldt, K.R. Feingold, M.L. Williams. Basis For Abnormal Desquamation And Permeability Barrier Dysfunction in RXLI. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004; 122; 314–319. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1747.2003.22258.X>.
3. F. Oeffner, G. Fischer, R. Happel, A. König, R.C. Betz, D. Bornholdt, U. Neidel, M. del Carmen Boente, S. Redler, J. Romero-Gomez, A. Salhi, Á. Vera-Casaño, C. Weirich, K.H. Grzeschik. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *American Journal of Human Genetics*. 2009; 84; 459–467. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2009.03.014>.
4. H. Wang, A. Humbatova, Y. Liu, W. Qin, M. Lee, N. Cesarato, F. Kortüm, S. Kumar, M.T. Romano, S. Dai, R. Mo, S. Sivalingam, S. Motameny, Y. Wu, X. Wang, X. Niu, S. Geng, D. Bornholdt, P.M. Kroisel, G. Tadini, S.D. Walter, F. Hauck, K.M. Girisha, A.M. Calza, A. Bottani, J. Altmüller, A. Bunes, S. Yang, X. Sun, L. Ma, K. Kutsche, K.H. Grzeschik, R.C. Betz, Z. Lin. Mutations in SREBF1, Encoding Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1, Cause Autosomal-Dominant IFAP Syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2020; 107; 34–45. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2020.05.006>.
5. J.M.J. Derry, E. Gormally, G.D. Means, W. Zhao, A. Meindl, R.I. Kelley, Y. Boyd, G.E. Herman. Mutations in a delta 8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Nature Genetics*. 1999; 22; 286–290.

<https://doi.org/10.1038/10350>.

6. S. Chavanas, C. Bodemer, A. Rochat, D. Hamel-Teillac, M. Ali, A.D. Irvine, J.L. Bonafé, J. Wilkinson, A. Taïeb, Y. Barrandon, J.I. Harper, Y. De Prost, A. Hovnanian. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nature Genetics* 2000 25:2. 2000; 25; 141–142. <https://doi.org/10.1038/75977>.
7. L. Samuelov, O. Sarig, R.M. Harmon, D. Rapaport, A. Ishida-Yamamoto, O. Isakov, J.L. Koetsier, A. Gat, I. Goldberg, R. Bergman, R. Spiegel, O. Eytan, S. Geller, S. Peleg, N. Shomron, C.S.M. Goh, N.J. Wilson, F.J.D. Smith, E. Pohler, M.A. Simpson, W.H.I. McLean, A.D. Irvine, M. Horowitz, J.A. McGrath, K.J. Green, E. Sprecher. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nature Genetics* 2013 45:10. 2013; 45; 1244–1248. <https://doi.org/10.1038/ng.2739>.
8. M.A. McAleer, E. Pohler, F.J.D. Smith, N.J. Wilson, C. Cole, S. Macgowan, J.L. Koetsier, L.M. Godsel, R.M. Harmon, R. Gruber, D. Crumrine, P.M. Elias, M. McDermott, K. Butler, A. Broderick, O. Sarig, E. Sprecher, K.J. Green, W.H.I. McLean, A.D. Irvine. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plakin domain of desmoplakin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136; 1268. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2015.05.002>.
9. L.M. Boyden, C.Y. Kam, A. Hernández-Martín, J. Zhou, B.G. Craiglow, R. Sidbury, E.F. Mathes, S.M. Maguiness, D.A. Crumrine, M.L. Williams, R. Hu, R.P. Lifton, P.M. Elias, K.J. Green, K.A. Choate. Dominant de novo DSP mutations cause erythrokeratoderma-cardiomyopathy syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2016; 25; 348–357. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv481>.
10. E. Botta, A.F. Theil, A. Raams, G. Caligiuri, S. Giachetti, S. Bione, M. Accadia, A. Lombardi, D.E.C. Smith, M.I. Mendes, S.M.A. Swagemakers, P.J. Van Der Spek, G.S. Salomons, J.H.J. Hoeijmakers, D. Yesodharan, S. Nampoothiri, T. Ogi, A.R. Lehmann, D. Orioli, W. Vermeulen. Protein instability associated with AARS1 and MARS1 mutations causes trichothiodystrophy. *Human Molecular Genetics*. 2021; 30; 1711–1720. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDAB123>.
11. C. Kuschal, E. Botta, D. Orioli, J.J. Digiovanna, S. Seneca, K. Keymolen, D. Tamura, E. Heller, S.G. Khan, G. Caligiuri, M. Lanzafame, T. Nardo, R. Ricotti, F.A. Peverali, R. Stephens, Y.



- Zhao, A.R. Lehmann, L. Baranello, D. Levens, K.H. Kraemer, M. Stefanini. GTF2E2 Mutations Destabilize the General Transcription Factor Complex TFIIIE in Individuals with DNA Repair-Proficient Trichothiodystrophy. *American Journal of Human Genetics*. 2016; 98; 627–642. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2016.02.008>.
12. K. Nakabayashi, D. Amann, Y. Ren, U. Saarialho-Kere, N. Avidan, S. Gentles, J.R. MacDonald, E.G. Puffenberger, A.M. Christiano, A. Martinez-Mir, J.C. Salas-Alanis, R. Rizzo, E. Vamos, A. Raams, C. Les, E. Seboun, N.G.J. Jaspers, J.S. Beckmann, C.E. Jackson, S.W. Scherer. Identification of C7orf11 (TTDN1) Gene Mutations and Genetic Heterogeneity in Nonphotosensitive Trichothiodystrophy. *American Journal of Human Genetics*. 2005; 76; 510. <https://doi.org/10.1086/428141>.
  13. M.A. Corbett, T. Dudding-Byth, P.A. Crock, E. Botta, L.M. Christie, T. Nardo, G. Caligiuri, L. Hobson, J. Boyle, A. Mansour, K.L. Friend, J. Crawford, G. Jackson, L. Vandeleur, A. Hackett, P. Tarpey, M.R. Stratton, G. Turner, J. Gécz, M. Field. A novel X-linked trichothiodystrophy associated with a nonsense mutation in RNF113A. *Journal of Medical Genetics*. 2015; 52; 269–274. <https://doi.org/10.1136/JMEDGENET-2014-102418>.
  14. A.F. Theil, E. Botta, A. Raams, D.E.C. Smith, M.I. Mendes, G. Caligiuri, S. Giachetti, S. Bione, R. Carriero, G. Liberi, L. Zardoni, S.M.A. Swagemakers, G.S. Salomons, A. Sarasin, A. Lehmann, P.J. van der Spek, T. Ogi, J.H.J. Hoeijmakers, W. Vermeulen, D. Orioli. Bi-allelic TARS Mutations Are Associated with Brittle Hair Phenotype. *The American Journal of Human Genetics*. 2019; 105; 434–440. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2019.06.017>.
  15. C.A.W. K. Takayama, D. M. Danks, E. P. Salazar, J. E. Cleaver. DNA repair characteristics and mutations in the ERCC2 DNA repair and transcription gene in a trichothiodystrophy patient. *Human Mutation*. 1997; 9; 519–25. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)9:6<519::AID-HUMU4>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:6<519::AID-HUMU4>3.0.CO;2-X).
  16. G. Weeda, E. Eveno, I. Donker, W. Vermeulen, O. Chevallier-Lagente, A. Taïeb, A. Stary, J.H.J. Hoeijmakers, M. Mezzina, A. Sarasin. A mutation in the XPB/ERCC3 DNA repair transcription gene, associated with trichothiodystrophy. *American Journal of Human Genetics*. 1997; 60; 320. [/pmc/articles/PMC1712398/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111111/) (accessed January 28, 2022).
  17. G. Giglia-Mari, F. Coin, J.A. Ranish, D. Hoogstraten, A. Theil, N. Wijgers, N.G.J. Jaspers, A.

- Raams, M. Argentini, P.J. Van Der Spek, E. Botta, M. Stefanini, J.M. Egly, R. Aebersold, J.H.J. Hoeijmakers, W. Vermeulen. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nature Genetics* 2004 36:7. 2004; 36; 714–719. <https://doi.org/10.1038/ng1387>.
18. V. De Laurenzi, G.R. Rogers, D.J. Hamrock, L.N. Marekov, P.M. Steinert, J.G. Compton, N. Markova, W.B. Rizzo. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nature Genetics*. 1996; 12; 52–57. <https://doi.org/10.1038/NG0196-52>.
19. G. Richard, F. Rouan, C.E. Willoughby, N. Brown, P. Chung, M. Ryyänen, E.W. Jabs, S.J. Bale, J.J. DiGiovanna, J. Uitto, L. Russell. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2002; 70; 1341–1348. <https://doi.org/10.1086/339986>.
20. A.Y. Jan, S. Amin, P. Ratajczak, G. Richard, V.P. Sybert. Genetic heterogeneity of KID syndrome: identification of a Cx30 gene (GJB6) mutation in a patient with KID syndrome and congenital atrichia. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2004; 122; 1108–1113. <https://doi.org/10.1111/J.0022-202X.2004.22518.X>.
21. L.M. Boyden, L. Atzmony, C. Hamilton, J. Zhou, Y.H. Lim, R. Hu, J. Pappas, R. Rabin, J. Ekstien, Y. Hirsch, J. Prendiville, R.P. Lifton, S. Ferguson, K.A. Choate. Recessive Mutations in AP1B1 Cause Ichthyosis, Deafness, and Photophobia. *American Journal of Human Genetics*. 2019; 105; 1023. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2019.09.021>.
22. M. Titeux, V. Mendonça, A. Décha, E. Moreira, S. Magina, A. Maia, L. Lacaze-Buzy, J.E. Mejía, L. Torrão, F. Carvalho, J. Eça-Guimarães, A. Hovnanian. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome caused by GJB2 maternal mosaicism. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129; 776–779. <https://doi.org/10.1038/JID.2008.312>.
23. C. Valette, N. Jonca, J. Fischer, J. Pernin-Grandjean, C. Granier Tournier, A. Diociaiuti, I. Neri, I. Dreyfus, M. Furman, K. Giehl, A. Wollenberg, S. Mallet, L. Martin, A. Martin-Santiago, G. Onnis, P. Broue, S. Leclerc-Mercier, M. Schmuth, E. Sprecher, R. Gruber, K. Suessmuth, E. Bourrat, K. Komlosi, S. Hill, E.A. O’Toole, O. Schischmanoff, F. Caux, J. Mazereeuw-Hautier. A retrospective study on the liver toxicity of oral retinoids in Chanarin–Dorfman syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023; 37; .

<https://doi.org/10.1111/jdv.19235>.

24. C. Lefèvre, F. Jobard, F. Caux, B. Bouadjar, A. Karaduman, R. Heilig, H. Lakhdar, A. Wollenberg, J.L. Verret, J. Weissenbach, M. Özgüc, M. Lathrop, J.F. Prud'homme, J. Fischer. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 69; 1002–1012. <https://doi.org/10.1086/324121>.
25. E. Cuperus, A. Bygum, L. Boeckmann, C. Bodemer, M.C. Bolling, M. Caproni, A. Diociaiuti, S. Emmert, J. Fischer, A. Gostynski, S. Guez, M.E. van Gijn, K. Hannulla-Jouppi, C. Has, A. Hernández-Martín, A.E. Martínez, J. Mazereeuw-Hautier, M. Medvecz, I. Neri, V. Sigurdsson, K. Suessmuth, H. Traupe, V. Oji, S.G.M.A. Pasmans. Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2022; . <https://doi.org/10.1111/JDV.18043>.
26. J. Mazereeuw-Hautier, A. Hernández-Martín, E.A. O'Toole, A. Bygum, C. Amaro, M. Aldwin, A. Audouze, C. Bodemer, E. Bourrat, A. Diociaiuti, M. Dolenc-Voljč, I. Dreyfus, M. El Hachem, J. Fischer, A. Ganemo, C. Gouveia, R. Gruber, S. Hadj-Rabia, D. Hohl, N. Jonca, K. Ezzedine, D. Maier, R. Malhotra, M. Rodriguez, H. Ott, D.G. Paige, A. Pietrzak, F. Poot, M. Schmuth, J.C. Sitek, P. Steijlen, G. Wehr, M. Moreen, A. Vahlquist, H. Traupe, V. Oji. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *The British Journal of Dermatology*. 2019; 180; 484–495. <https://doi.org/10.1111/BJD.16882>.
27. E. Cakmak, G. Bagci. Chanarin-Dorfman Syndrome: A comprehensive review. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2021; 41; 905–914. <https://doi.org/10.1111/LIV.14794>.
28. D. Metze, H. Traupe, K. Süßmuth. Ichthyoses—A Clinical and Pathological Spectrum from Heterogeneous Cornification Disorders to Inflammation. *Dermatopathology*. 2021; 8; 107. <https://doi.org/10.3390/DERMATOPATHOLOGY8020017>.
29. C. Ong, E.A. O'Toole, L. Ghali, M. Malone, V. V. Smith, R. Callard, J.I. Harper. LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *The British Journal of Dermatology*. 2004; 151; 1253–1257. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2004.06180.X>.

30. V. V. Smith, G. Anderson, M. Malone, N.J. Sebire. Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single centre. *Journal of Clinical Pathology*. 2005; 58; 1294–1298. <https://doi.org/10.1136/JCP.2005.027581>.
31. J.K. Simpson, M. Martinez-Queipo, A. Onoufriadis, S. Tso, E. Glass, L. Liu, T. Higashino, W. Scott, C. Tierney, M.A. Simpson, R. Desomchoke, L. Youssefian, A.H. Saeldian, H. Vahidnezhad, A. Bisquera, J. Ravenscroft, C. Moss, E.A. O'Toole, N. Burrows, S. Leech, E.A. Jones, D. Lim, A. Ilchyshyn, N. Goldstraw, M.J. Cork, S. Darne, J. Uitto, A.E. Martinez, J.E. Mellerio, J.A. McGrath. Genotype–phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *British Journal of Dermatology*. 2020; 182; 729–737. <https://doi.org/10.1111/BJD.18211>.
32. M.J. Chiramel, L. Mathew, R. Athirayath, A. Chapla, D. Sathishkumar, T. Mani, S. Danda, R. George. Genotype of autosomal recessive congenital ichthyosis from a tertiary care center in India. *Pediatric Dermatology*. 2022; . <https://doi.org/10.1111/PDE.14944>.
33. Q. Sun, N.M. Burgren, S. Cheraghlou, A.S. Paller, M. Larralde, L. Bercovitch, J. Levinsohn, I. Ren, R.H. Hu, J. Zhou, T. Zaki, R. Fan, C. Tian, C. Saraceni, C.J. Nelson-Williams, E. Loring, B.G. Craiglow, L.M. Milstone, R.P. Lifton, L.M. Boyden, K.A. Choate. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatology*. 2022; 158; 16–25. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2021.4242>.
34. J. Mohamad, L. Samuelov, N. Malchin, T. Rabinowitz, S. Assaf, L. Malki, K. Malovitski, S. Israeli, M. Grafi-Cohen, O. Bitterman-Deutsch, V. Molho-Pessach, E. Cohen-Barak, G. Bach, B.Z. Garty, R. Bergman, A. Harel, A. Nanda, G.G. Lestringant, J. McGrath, S. Shalev, N. Shomron, J. Mashiah, M. Eskin-Schwartz, E. Sprecher, O. Sarig. Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Experimental Dermatology*. 2021; 30; 1290–1297. <https://doi.org/10.1111/EXD.14345>.
35. M. Hellström Pigg, A. Bygum, A. Gånemo, M. Virtanen, F. Brandrup, A.D. Zimmer, A. Hotz, A. Vahlquist, J. Fischer. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016; 96; 932–937. <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>.
36. L. Rodríguez-Pazos, M. Ginarte, A. Vega, J. Toribio. Autosomal Recessive Congenital

- Ichthyosis. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2017; 104; 270–284.  
<https://doi.org/10.1016/j.adengl.2011.11.021>.
37. L. Hongyan, L. Xi, H. Jia, F. Dairong, L. Kan, H. Jiahuan, G. Qiannan, D. Keyue, L. Guiyu, W. Yue. [Early warning of low maternal unconjugated estriol level by prenatal screening for fetus with X-linked ichthyosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2022; 57; 407–412.  
<https://doi.org/10.3760/CMA.J.CN112141-20220125-00043>.
38. X. Tang, Z. Wang, S. Yang, M. Chen, Y. Zhang, F. Zhang, J. Tan, T. Yin, L. Wang. Maternal Xp22.31 copy-number variations detected in non-invasive prenatal screening effectively guide the prenatal diagnosis of X-linked ichthyosis. *Frontiers in Genetics*. 2022; 13; .  
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2022.934952>.
39. F. Parikh, A. Athalye, D. Kulkarni, R. Sanap, S. Dhumal, D. Warang, D. Naik, P. Madon. Evolution and Utility of Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders in Assisted Reproduction - A Narrative Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2021; 14; 329. [https://doi.org/10.4103/JHRS.JHRS\\_148\\_21](https://doi.org/10.4103/JHRS.JHRS_148_21).
40. J. Mazereeuw-Hautier, A. Vahlquist, H. Traupe, A. Bygum, C. Amaro, M. Aldwin, A. Audouze, C. Bodemer, E. Bourrat, A. Diociaiuti, M. Dolenc-Voljc, I. Dreyfus, M. El Hachem, J. Fischer, A. Gånemo, C. Gouveia, R. Gruber, S. Hadj-Rabia, D. Hohl, N. Jonca, K. Ezzedine, D. Maier, R. Malhotra, M. Rodriguez, H. Ott, D.G. Paige, A. Pietrzak, F. Poot, M. Schmuth, J.C. Sitek, P. Steijlen, G. Wehr, M. Moreen, E.A. O’Toole, V. Oji, A. Hernandez-Martin. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *The British Journal of Dermatology*. 2019; 180; 272–281. <https://doi.org/10.1111/BJD.17203>.
41. C. Bodemer, P. Steijlen, J. Mazereeuw-Hautier, E.A. O’Toole. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature\*. *British Journal of Dermatology*. 2021; 184; 393–400. <https://doi.org/10.1111/bjd.19144>.
42. A. Vahlquist, A. Gånemo, M. Virtanen. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008; 88; 4–14.  
<https://doi.org/10.2340/00015555-0415>.
43. D.G. Moskowitz, A.J. Fowler, M.B. Heyman, S.P. Cohen, D. Crumrine, P.M. Elias, M.L. Williams. Pathophysiologic basis for growth failure in children with ichthyosis: an

evaluation of cutaneous ultrastructure, epidermal permeability barrier function, and energy expenditure. *The Journal of Pediatrics*. 2004; 145; 82–92.  
<https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2004.03.052>.

44. R.K. Madan, J. Levitt. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 70; 788–792.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.12.005>.
45. B. Hofmann, H. Stege, T. Ruzicka, P. Lehmann. Effect of topical tazarotene in the treatment of congenital ichthyoses. *The British Journal of Dermatology*. 1999; 141; 642–646.  
<https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.1999.03101.X>.
46. M. Ogawa, M. Akiyama. Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71; e103–e105. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.010>.
47. V. Nguyen, B.B. Cunningham, L.F. Eichenfield, A.B. Alió, R.L. Buka. Treatment of ichthyosiform diseases with topically applied tazarotene: risk of systemic absorption. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57; .  
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2006.05.028>.
48. A.L. Zaenglein, M.L. Levy, N.S. Stefanko, L.T. Benjamin, A.L. Bruckner, K. Choate, B.G. Craiglow, J.J. DiGiovanna, L.F. Eichenfield, P. Elias, P. Fleckman, L.P. Lawley, R.A. Lewis, A.W. Lucky, E.F. Mathes, L.M. Milstone, A.S. Paller, S.S. Patel, D.H. Siegel, J. Teng, S.A. Tanumihardjo, L. Thaxton, M.L. Williams. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatric Dermatology*. 2021; 38; 164. <https://doi.org/10.1111/PDE.14408>.
49. R.P. Katugampola, A.Y. Finlay. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *The British Journal of Dermatology*. 2006; 154; 267–276. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2005.06906.X>.
50. R.S. Stern, E. Fitzgerald, C.N. Ellis, N. Lowe, M.T. Goldfarb, R.D. Baughman. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 33; 44–52.  
[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90008-X).

51. A.S. Paller, T. Czarnowicki, Y. Renert-Yuval, K. Holland, T. Huynh, M. Sadlier, M.A. McAleer, G. Tran, G.C. Geddes, A.D. Irvine, E. Guttman-Yassky. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 78; 498-505.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2017.10.026>.
52. A. Hernández-Martín, R. Kennedy-Batalla, E. Cañedo, E. Bernaldo-de-Quirós, B. Carazo-Gallego, A. Vera, A. Torrelo, L. Noguera-Morel, R. González-Sarmiento, M. Bolling, M. Martínez-Bonet, M. Pion, R. Correa-Rocha. Imbalance in T-Helper 17 Cells and Targeted Therapy in an Infant with SAM-like Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 381; 2176–2178. <https://doi.org/10.1056/NEJMC1908531>.
53. J. Wang, L. Yu, S. Zhang, C. Wang, Z. Li, M. Li, S. Zhang. Successful treatment of Netherton syndrome with dupilumab: A case report and review of the literature. *The Journal of Dermatology*. 2022; 49; 165–167. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16253>.
54. L. Atzmony, Y.H. Lim, C. Hamilton, J.S. Leventhal, A. Wagner, A.S. Paller, K.A. Choate. Topical cholesterol/lovastatin for the treatment of porokeratosis: A pathogenesis-directed therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 82; 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.043>.
55. A.S. Paller, M.A.M. Van Steensel, M. Rodriguez-Martín, J. Sorrell, C. Heath, D. Crumrine, M. Van Geel, A.N. Cabrera, P.M. Elias. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131; 2242–2248. <https://doi.org/10.1038/JID.2011.189>.
56. M.D.W. Joosten, J.M.K. Clabbers, N. Jonca, J. Mazereeuw-Hautier, A.H. Gostyński. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022 17:1. 2022; 17; 1–15. <https://doi.org/10.1186/S13023-022-02430-6>.
57. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041038> (accessed March 27, 2022).
58. I.R. Brooks, A. Sheriff, D. Moran, J. Wang, J. Jacków. Challenges of Gene Editing Therapies for Genodermatoses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24; 2298.

<https://doi.org/10.3390/ijms24032298>.

59. A.M. De Palma, J. Mazereeuw-Hautier, K. Giehl, A. Hernández-Martin, M. Merlos, P. Moons, M.A. Morren. Burden of itch in ichthyosis: a multicentre study in 94 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019; 33; 2095–2100. <https://doi.org/10.1111/JDV.15613>.
60. K. Süßmuth, H. Traupe, K. Loser, S. Ständer, C. Kessel, H. Wittkowski, V. Oji. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2021; 35; e152–e155. <https://doi.org/10.1111/JDV.16883>.
61. S. Volc, L. Maier, A. Gritsch, M.C. Aichelburg, B. Volc-Platzer. Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl. *The British Journal of Dermatology*. 2020; 183; 165–167. <https://doi.org/10.1111/BJD.18892>.
62. M.G. Zachara, P.H. Drozdowski, I.T. Łatkowski. Surgical management of ichthyosis-related ectropion. Description of four cases and a literature review. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2014; 48; 179–182. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2013.842923>.
63. A. Martín-Santiago, M. Rodríguez-Pascual, N. Knöpfel, Hernández-Martín. Otologic Manifestations of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Children. *Actas Dermosifiliograficas*. 2015; 106; 733–739. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2015.06.003>.
64. S. Rodríguez-Manchón, C. Pedrón-Giner, E. Cañedo-Villarroya, R.A. Muñoz-Codoceo, Á. Hernández-Martín. Malnutrition in children with ichthyosis: Recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021; 85; 144–151. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2020.06.064>.
65. S. Cannon Homaei, H. Barone, R. Kleppe, N. Betari, A. Reif, J. Haavik. ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022; 132; 838–856. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.11.012>.
66. C. Bodemer, E. Bourrat, J. Mazereeuw-Hautier, F. Boralevi, S. Barbarot, D. Bessis, C. Blanchet-Bardon, E. Bourdon-Lanoy, J.F. Stalder, V. Ribet, D. Guerrero, V. Sibaud. Short- and medium-term efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis. *The British*



*Journal of Dermatology*. 2011; 165; 1087–1094. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2011.10510.X>.

## FIGURAS PARTE 2



**Figura 1.** Displasia mucoepitelial hereditaria o IFAP2 (*ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia*; ictiosis folicular, alopecia y fotofobia) en paciente con variante patogénica en *SREBF1*. El eritema gingival es uno de los rasgos distintivos de la enfermedad.



**Figura 2.** Síndrome de Netherton. Lesiones arciformes polilobuladas con doble borde descamativo características de la ictiosis lineal circunfleja en paciente con variante patogénica en el gen *SPINK5*.



**Figura 3.** Síndrome de Netherton. Imagen dermatoscópica del pelo de las cejas en la que se aprecian las alteraciones del pelo típicas de la enfermedad (trichorrhexis invaginata)



**Figura 4.** Síndrome SAM (*Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting*; dermatitis grave, alergias múltiples y desgaste metabólico): Eritrodermia ictiosiforme severa e hipotricosis de cuero cabelludo en un paciente con variante patogénica en *DSG1*. Obsérvese el picor asociado que provoca el rascado del niño en el hombro derecho.



**Figura 5.** Síndrome SAM (*Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting*; dermatitis grave, alergias múltiples y desgaste metabólico). Eritrodermia, onicodistrofia e hiperpigmentación parcheada de naturaleza postinflamatoria en el dorso de los dedos de paciente con variante patogénica en *DSP*.



**Figura 6.** Tricotiodistrofia. Descamación marrón de aspecto laminar en el tronco de una paciente con variante patogénica en *MPLKIP*.



**Figura 7.** Síndrome KID (*keratitis, ichthyosis, and deafness*; queratitis, ictiosis y sordera) mosaico. Afectación blaschkolineal en extremidades inferiores en paciente con variante patogénica en *GJB2* de aparición postzigótica. Obsérvese la importante queratodermia plantar asociada.

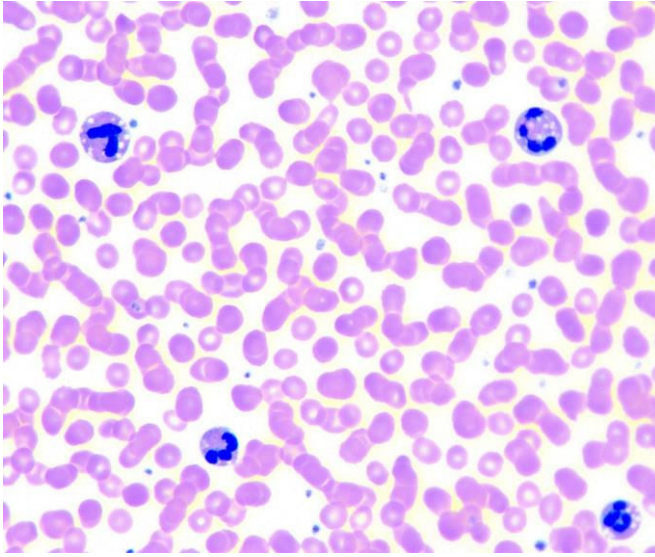


Figura 8. Gotas lipídicas en el citoplasma de los granulocitos (anomalía de Jordan)

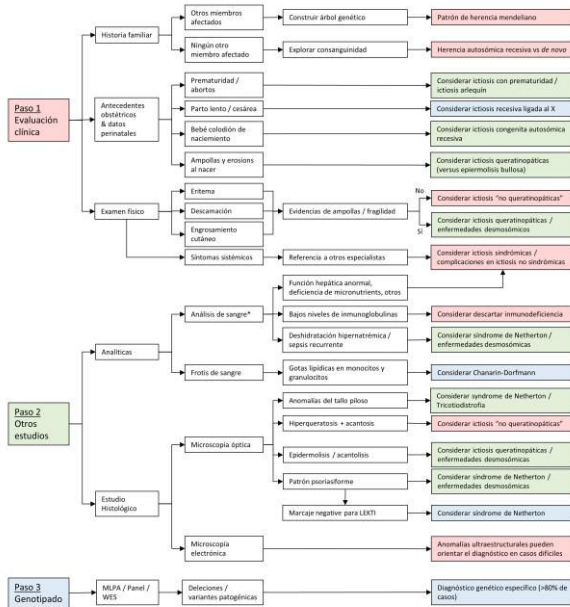


Figura 9. Algoritmo diagnóstico de las ictiosis congénitas