



1237  
26

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

HIES



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA  
(Antes Hospital del Niño DIF del Noroeste)

**ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA**

T E S I S

Que para obtener el Diploma de:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA  
P R E S E N T A

Dr. José Luis Bustamante Olea

Asesor: Dr. Ricardo Franco Hernández

HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO DE 1986

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Página
INTRODUCCION . . . . .	1
MATERIAL Y METODOS . . . . .	11
RESULTADO . . . . .	12
DISCUSION . . . . .	33
CONCLUSIONES . . . . .	46

## ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

### INTRODUCCION :

El término ictiosis deriva del griego - *ichthys* -, raíz de la palabra pez, haciendo referencia a las escamas de dichos vertebrados, que son semejantes a las que se presentan en este tipo de alteraciones (1, 2). Este grupo de enfermedades fue descrita hace -- más de 2000 años en la literatura hindú, en la cual se menciona -- una dermatosis "que no suda, es extensa y semeja las escamas de un pez". Así mismo, en la antigua literatura china se hacen analogías de escamas de pescado y piel de víbora con ciertas dermatosis. En 1808, Wilan en su tratado "Sobre enfermedades cutáneas" discute - esta categoría de enfermedades. Posteriormente numerosos síndro-- mes han ido surgiendo que pueden ser clasificados bajo el nombre - general de ictiosis. Estas se consideran un grupo heterogéneo de - alteraciones de la queratinización hereditarias o adquiridas, ca-- racterizadas por la acumulación de escamas visibles en la piel -- (1, 2).

Por más de un siglo y medio las fronteras entre los varios ti-- pos de ictiosis han sido confusas, existiendo múltiples clasificac-- iones en base a las manifestaciones clínicas, tipo de herencia, y en los últimos años con base a la histopatología, cinética celular y alteraciones bioquímicas. La clasificación más aceptada de las - ictiosis mayores o primarias con base en las características ante-- riores son: ictiosis vulgar, ictiosis ligada al cromosoma X, ictio-- sis bulosa (hiperqueratosis epidermolítica) e ictiosis lamelar y - se encuentran desglosadas en el cuadro No. 1. Existen descritas en la literatura alrededor de 29 entidades clínicas en las cuales la ictiosis es una característica constante o variable, asociada a al-- teraciones neurológicas, oculares, músculo-esqueléticas, hematoló--

gicas, del desarrollo sexual, etc. y que no deben de confundirse -- con las ictiosis primarias (1-6).

En los años sesentas, la distinción de Lapiere entre la forma bulosa de la eritrodermis ictiosiforme congénita (hiperqueratosis epidermolítica) y la forma no bulosa (ictiosis lamelar) fue adoptada, y casi al mismo tiempo, la ictiosis recesiva ligada al cromosoma X fue definitivamente separada de la ictiosis vulgar con bases clínicas y genéticas por Wells, Kerr y cols. (revisado en 1 y 5). De indudable importancia son los estudios de Frost, Van Scott y cols. sobre la velocidad de tránsito de las células de la epidermis, los cuales asentaron las bases para dividir las ictiosis en alteraciones hiperproliferativas de la piel y alteraciones por retención prolongada del estrato córneo. Estos investigadores encontraron que el -- tiempo normal de tránsito en las células de la epidermis es de 12 a 14 días. En la ictiosis lamelar y en la hiperqueratosis epidermolítica encontraron aumento del número de mitosis y el tiempo de tránsito de las células reducido a 4 - 5 días, por lo que catalogaron -- estas entidades como ictiosis hiperproliferativas. En la ictiosis -- vulgar y la ictiosis ligada al cromosoma X, el número de mitosis fue disminuído y el tiempo de tránsito entre 10 - 16 días considerándolas como hiperqueratosis por retención del estrato córneo (revisado en 1, 2, 5).

Algunos avances recientes en las técnicas de histopatología -- han cambiado la antigua imagen del estrato córneo, que habitualmente es vista como una cubierta deshilvanada y desorganizada de células muertas, siendo esta imagen de hecho un artefacto producido durante la fijación y el procesado técnico del tejido por pérdida del material intercelular, que está compuesto de grasas neutras. En cambio, cuando se realizan cortes congelados, se hace evidente la organización compacta del estrato córneo mostrando columnas alineadas -- de corneocitos aplanados y anucleados rodeados de material hidrofó-

Cuadro N° 1

CLASIFICACION DE LAS ICTIOSIS MAYORES O PRIMARIAS

ICTIOSIS	TIPO DE		CARACTERISTICAS CLINICAS	CARACTERISTICAS ASOCIADAS		HISTOLOGIA
	HERENCIA	INICIO				
ICTIOSIS VULGAR	AUTOSOMICO DOMINANTE	3-12 M	ESCAMAS FINAS, BLANCAS EN REGIO- NES EXTENSORAS, SITIOS DE FLEXION RESPECTADOS. MARCAS EN PALMAS Y PLANTAS	ATOPIA		CAPA GRANULAR AUSENTE O DISMI- NUIDA
ICTIOSIS LIBADA AL "X"	RECESIVO LIBADA AL "X"	0-3 M	ESCAMAS GRANDES, OSCURAS; CARA Y CUELLO FREC. AFECTADOS. ALGUNOS SI- TIOS DE FLEXION AFECTADOS. PALMAS Y PLANTAS Y RESPECTADAS	OPACIDADES COR- NEALES. DEF. SULFITASA ESTE- ROIDA		NO UTIL
ICTIOSIS BULOSA	AUTOSOMICO DOMINANTE	NACIMIENTO	ERITEMA Y AMPOLLAS GENERALIZADAS (ESCAMAS VERRUGOSAS, GRUESAS, CAFES, PARTICULARMENTE SITIOS DE FLEXION)	INFECCIONES CU- TANEAS FRECU- ENTES		HIPERQUERATOSIS EPIDERMOLITICA
ICTIOSIS LAMELAR SUBTIPO 1 IL CLASICA 2 EIC NO BULOSA	AUTOSOMICO RECESIVO	NACIMIENTO NIÑO COLO- DION	GENERALIZADA; AFECTADOS CARA, SITIOS DE FLEXION, PALMAS Y PLANTAS. ERITRO- DERMIA (ESP. EIC.) IL: ESCAMAS GRUESAS, OSCURAS, EIC: ESCAMAS MAS FINAS, BLANCAS	ECTROPION, ECLA- BIOS (ESP. IL) ALOPECIA		HIPERQUERATOSIS DENSA, GRANULAR AUMENTADA. PARAQUERATOSIS (ESP. EIC)

Modificado de Williams HL. *Pediatric Dermatology* (1983), 1-24

IL = ictiosis lamelar clasica

EIC = Eritrodermia ictioideiforme congenita no bulosa

M.J.E.S.

Cuadro N° 1

CLASIFICACION DE LAS ICTIOSIS MAYORES O PRIMARIAS

ICTIOSIS	TIPO DE HERENCIA	INICIO	CARACTERISTICAS CLINICAS	CARACTERISTICAS ASOCIADAS	HISTOLOGIA
ICTIOSIS VULGAR	AUTOSOMICO DOMINANTE	3-12 M	ESCAMAS FINAS, BLANCAS EN REGIONES EXTENSORAS, SITIOS DE FLEXION RESPETADOS. NARCAS EN PALMAS Y PLANTAS	ATOPIA	CAPA GRANULAR AUSENTE O DISMINUIDA
ICTIOSIS LIMBADA AL "X"	RECESIVO LIMBADA AL "X"	0-3 M	ESCAMAS GRANDES, OSCURAS; CARA Y CUELLO FREC. AFECTADOS. ALGUNOS SITIOS DE FLEXION AFECTADOS. PALMAS Y PLANTAS Y RESPETADAS	OPACIDADES CORNEALES, DEF. SULFATASA ESTERORDEA	NO UTIL
ICTIOSIS BULOSA	AUTOSOMICO DOMINANTE	NACIMIENTO	ERITEMA Y AMPOLLAS GENERALIZADAS ESCAMAS VERRUGOSAS, GRUESAS, CAPES PARTICULARMENTE SITIOS DE FLEXION	INFECCIONES CUTANEAS FRECUENTES	HIPERQUERATOSIS EPIDERMOLITICA
ICTIOSIS LAMELAR SUBTIPOS 1 IL CLASICA 2 EIC NO BULOSA	AUTOSOMICO RECESIVO	NACIMIENTO NIÑO COLO-DION	GENERALIZADA; AFECTADOS CARA, SITIOS DE FLEXION, PALMAS Y PLANTAS. ERITRODERMA (ESP. EIC); ESCAMAS GRUESAS OSCURAS, EIC; ESCAMAS MAS FINAS, BLANCAS	ECTROPION, ECLABIOS (ESP. IL)	HIPERQUERATOSIS DENSA, GRANULAR AUMENTADA, PARAQUERATOSIS (ESP. EIC)

Modificado de Williams ML. *Pediatric Dermatology* (1983), 1, 1-24  
 IL = ictiosis lamelar clásica  
 EIC = Eritrodermia ictioiforme congénita no bulosa

M.J.E.S.

bico (revisado en 1).

Basado en lo anterior, así como en estudios de microscopía -- electrónica, criofractura, fraccionamiento celular y análisis histoquímicos, Elias (revisado en 1 y 7) ha propuesto un modelo de 2 compartimentos del estrato córneo, que consiste en las células o "ladrillos" y la substancia intercelular o "argamasa". Los corneocitos o "ladrillos" están compuestos predominantemente de proteínas fibrosas. Las queratinas, que son las proteínas estructurales características de la epidermis, se organizan en estructuras de -- 80 - 100 nm designados filamentos intermedios. Estos filamentos -- aumentan a medida que la célula se mueve de las capas basal y espinosa a la capa granular, en donde se asocian a los gránulos de queratohialina (fig. 1). Dichos gránulos contienen filagrina, antes llamadas proteínas básicas del estrato córneo, la cual se une a los filamentos intermedios para dar la matriz interfilamentosa del corneocito. Una tercera proteína es la envoltura de las células del estrato córneo, llamada banda marginal o densa, que forma el ectoesqueleto del corneocito y que presumiblemente es la responsable de la protección a las repetidas agresiones físicas y químicas.

El espacio intercelular o "argamasa" constituye aproximadamente del 10 al 30% del volumen del estrato córneo. Estos espacios -- están compuestos principalmente por grasas neutras (ceramidas, esteroides libres, colesterol, ésteres de cera, glicéridos, ácidos grasos, alcanos, escualeno, etc.) que están dispuestos en amplias capas laminares y comprenden del 5 al 10% del peso del estrato córneo.

Durante la cornificación y simultáneamente con los hechos referidos en el párrafo anterior, cambios importantes ocurren en la composición de los lípidos de la epidermis y en su localización --

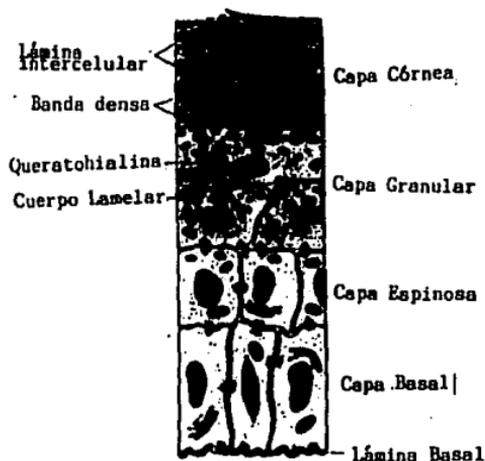


Fig. 1. Dibujo esquemático de la epidermis.

Durante la cornificación normal el citoplasma se llena progresivamente con filamentos intermedios. La asociación de estos filamentos con la queratohialina produce la matriz filamentosa dentro del cornocito, simultáneamente la banda densa se forma por debajo de la membrana plasmática del cornocito. El cuerpo lamelar libera su contenido lípido en el espacio intercelular en la unión de la capa granular y córnea. Esto forma la capa lípida intercelular del estrato córneo que probablemente sea la responsable de la cohesión celular.

tisular. La localización intercelular de los lípidos en el estrato córneo puede ser atribuida al cuerpo lamelar (sin. queratinosoma, gránulo cubierto de membrana, cuerpo de Odland) (Fig. 1). Este organelo se fusiona con la membrana citoplásmica en su región apical y descarga su contenido en el espacio intercelular en la transición de las capas de células granulares al estrato córneo. La reorganización de este material probablemente forma la lámina intercelular lípida del estrato córneo. Los lípidos de la capa basal semejan a aquéllos de muchos otros epitelios con predominio de fosfolípidos, necesarios para la formación de capas dobles de los organelos y membranas celulares. En contraste, los fosfolípidos constituyen solo un componente menor de los lípidos del estrato córneo, siendo las glucocilceramidas, ceramidas, y tal vez colesterol sulfato, los que proveen los sitios polares para el mantenimiento de las láminas intercelulares lípidas. Probablemente estas láminas se dispersan en gotas micelares en las capas más externas del estrato córneo debida a una ulterior degradación de las sustancias más polares, como las glucocilceramidas a ceramidas y el colesterol sulfato a colesterol.

Aunque los detalles precisos de los eventos bioquímicos de estos lípidos aún tienen que ser delucidados, estas alteraciones pueden jugar un papel muy importante en la descamación normal.

El proceso de la descamación es lento y totalmente invisible. La periferia del corneocito en forma individual se separa de las células vecinas y después se desprenden intactas totalmente. Hasta la fecha no se conocen los factores que regulan la descamación normal ni los mecanismos homeostáticos por los cuales el tiempo de división y maduración celular se sincronizan para producir los corneocitos sucesivos. Sin embargo, ciertos descubrimientos en el hombre -

y en animales de experimentación sugieren una fuerte evidencia de la hipótesis en la cual las alteraciones del metabolismo de los lípidos son la base de las ictiosis. Una de las evidencias más convincentes es el desarrollo de ictiosis después del tratamiento con medicamentos que disminuyen el colesterol sérico. Además, la producción de descamación en la deficiencia de ácidos grasos esenciales está bien documentada. Otro punto de coincidencia entre las alteraciones del metabolismo de los lípidos y las ictiosis son los estudios de Dykes y cols. (revisado en 7) en la enfermedad de Refsum. Estos pacientes sufren una enfermedad multisistémica progresiva con ictiosis, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y retinitis pigmentosa, debido a imposibilidad para oxidar el ácido fitánico de la dieta. Las células de la epidermis contienen vacuolas lípidas prominentes. El ácido fitánico, que es un ácido graso derivado de la clorofila y que normalmente no se detecta en la epidermis, constituye una fracción preponderante de los lípidos de ésta en dichos enfermos, encontrándose así mismo elevado en el suero (1, 2, 6, 7).

Más recientemente una de las formas de ictiosis primarias, la ictiosis ligada al cromosoma X, ha sido atribuida a un defecto del metabolismo lípido en la forma de deficiencia de aril sulfatasa C, una sulfatasa esteroidea microsomal que hidroliza el grupo sulfato de una serie de hormonas esteroideas y del colesterol sulfato. La ausencia de esta enzima se asocia con un exceso de cinco veces la cantidad de colesterol sulfato en la ictiosis ligada al cromosoma X. La actividad de la sulfatasa esteroidea en el estrato córneo reside en el espacio intercelular, así como su sustrato (colesterol sulfato), al igual que los otros lípidos. Esto sugiere que la hidrólisis del colesterol sulfato puede regular la cohesión celular durante el tránsito de las células en el estrato córneo. La hipótesis de que la

descamación en la ictiosis ligada al cromosoma X se puede atribuir directamente al exceso de colesterol sulfato en el estrato córneo, está apoyada por la capacidad de reproducir la enfermedad clínica e histológicamente en animales de experimentación por la aplicación tópica de colesterol sulfato (1, 2, 7).

En el síndrome de Sjögren-Larson, que incluye alteraciones neurológicas y retinianas así como ictiosis, se ha encontrado degeneración grasa de la microglia retiniana, disminución de ciertos metabolitos del ácido linoleico y mejoría del cuadro con resolución de la ictiosis al incluir en la dieta triglicéridos de cadena media. Estas evidencias sugieren una alteración en el metabolismo de los lípidos (1, 2).

Síndromes similares que consisten en ictiosis y lipidosis sistémicas han sido revisadas por Rand y Raden en 1983 (2).

Sin embargo, no solamente la "argamasa" (substancia intercelular) influye en la descamación, sino que, anomalías en los componentes de los "ladrillos" (queratinas) también han sido implicados en algunos estados descamativos, habiéndose reportado estudios preliminares de queratina anormales en la hiperqueratosis epidermoftica y en el feto arlequín (1, 2, 7).

La ictiosis lamelar, que es el tema del presente estudio, es una genodermatosis que se presenta desde el nacimiento y que se hereda en forma autosómica recesiva. Generalmente, pero no siempre, el paciente se presenta como "niño colodión". Esto corresponde a una membrana brillante café amarillenta, de consistencia apergamada, que envuelve al recién nacido y que retrae párpados, orificios nasales, boca y produce deformidad de los pabellones auriculares. Esta cubierta tiene una composición similar a la del estado córneo. Posteriormente esta membrana se agrieta y se descama dentro de las primeras semanas. Aparece después una dermatosis generaliza-

da, caracterizada por escamas gruesas, café o blanquecinas, laminares, que incluyen cara, palmas, plantas y sitios de flexión, y que se están descamando en forma considerable. Existen también -- placas densas en piel cabelluda que pueden producir alopecia. El ectropión casi siempre está presente y es un importante signo diagnóstico. Esta dermatosis persisten toda la vida, aunque se refiere mejoría en los climas cálidos y húmedos, y en ocasiones con la edad; mientras que la dermatosis empeora durante los meses de invierno. En las biopsias de piel con microscopio de luz se observa hiperqueratosis con paraqueratosis focal, capa granular normal o aumentada, acantosis y tapones de queratina en los folículos pilosos. A veces existe un infiltrado linfocitario en la dermis superficial. La microscopía electrónica muestra aumento del número de queratinosomas, con mitocondrias y células nucleadas en la capa transicional entre el estrato córneo y la capa granular con aumento de la substancia intercelular. Los estudios de cinética celular revelan aumento de la actividad mitótica y reducción del tiempo de tránsito de las células en la epidermis (ictiosis hiperproliferativa) (1, 2, 3, 8).

Algunos autores como Gianotti (revisado en 1, 9 y 10) -- Swanbeck (6), Williams y Elias (9, 11, 12) y Hazel y Marks (10), -- han separado esta entidad en 2 subgrupos, sin embargo solo los 4 -- últimos autores mencionados lo han hecho con bases clínicas, histológicas, bioquímicas y de cinética celular. Estos subgrupos comprenden la ictiosis lamelar clásica (ILC) y la eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICNB) y serán tratados más ampliamente en la discusión del presente trabajo.

El propósito de nuestro estudio es revisar los hallazgos clínicos e histopatológicos de los pacientes que han egresado del Hospital Infantil del Estado de Sonora con diagnóstico de ictiosis lamelar congénita, así como revisar la literatura de los últimos años -

y discusión de los descubrimientos más recientes, con especial énfasis en el tratamiento y pronóstico de estos enfermos.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos y biopsias de piel de todos los pacientes egresados del Hospital Infantil del Estado de Sonora de Noviembre de 1977 a Febrero de 1986, con los diagnósticos de Ictiosis Lamelar Congénita, así como los pacientes vistos en la Consulta Externa con el mismo problema. Fueron analizados los siguientes parámetros: Sexo, edad de inicio del padecimiento y al momento del ingreso, edad de los padres, consanguinidad, antecedentes familiares de la enfermedad, antecedentes perinatales, lugar de procedencia, cuadro clínico y evolución del padecimiento. Las biopsias de piel fueron tomadas de la cara externa del brazo o de la espalda. Se realizaron varios cortes histológicos de las biopsias de piel las cuales se tiñeron con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, reticulina y tricrómico de Masson.

## RESULTADOS

Se encontraron un total de 8 casos. Los primeros 7 pacientes ingresaron al servicio de Neonatología inmediatamente después del nacimiento y el último paciente fue visto en la Consulta Externa de Dermatología a los 4 meses de edad.

Con respecto al sexo, 5 pacientes (62.5%) correspondieron al sexo masculino y 3 pacientes (37.5%) al sexo femenino.

Todos los pacientes eran originarios del Estado de Sonora. En la mitad de los casos, los pacientes o los padres de éstos procedían de pequeñas poblaciones del interior del estado. No se refiere consanguinidad en ninguna de las familias estudiadas. La edad promedio de los padres al momento de la procreación fue de 30.2 años -- (rango de 27 a 36) para los hombres y 27 años (rango 22 a 30) para las mujeres.

Encontramos antecedentes familiares de ictiosis en el paciente del caso 1, el cual tenía una hermana con el mismo padecimiento que fue atendida en Tucson, Arizona y falleció a los 2 meses por septicemia. Los casos 2, 3 y 5 eran hermanos producto de gestaciones consecutivas, sin tener ningún hermano sano (cuadro 2). El árbol genealógico de esta familia se muestra en la fig. No. 2, mostrándose en la filial 1 a 2 miembros que tenían el mismo apellido y procedían del mismo poblado.

Dentro de los antecedentes perinatales, 2 pacientes fueron prematuros y 3 fueron de bajo peso al nacimiento.

Con respecto al cuadro clínico, todos los niños iniciaron su padecimiento al nacimiento. Siete de los 8 niños se presentaron como "bebé colodión". Estos pacientes estaban envueltos en una membrana café-amarillenta, brillante, acartonada, que cubría toda la piel -- (fig. 3). La cubierta se agrietaba en sitios de flexión con descama-

ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

ANTECEDENTES HEREDITARIOS Y FAMILIARES

C a s o	Edad (años)		Consanguinidad	Antecedentes de ictiosis
	Padre	Madre		
1.- M. R. N.	32	- 30	NO	Si (hermana †)
2.- C. R. N.	27	- 26	NO	Si (*)
3.- C. R. N.	29	- 28	NO	Si (*)
4.- N. M. N.	30	- 22	NO	NO
5.- C. R. G	30	- 29	NO	Si (*)
6.- S. D. J.	36	- 28	NO	NO
7.- R. S. J.	28	- 25	NO	NO
8.- F. R. G.	?	- 28	NO	NO
X	30	- 27		

(\*) Hermanos

Fuente : Archivo Clínico y Bioestadística

Cuadro 2

# ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

## ANTECEDENTES HEREDITARIOS Y FAMILIARES

C a s o	Edad (años)			Consanguinidad	Antecedentes de ictiosis
	Padre	Madre			
1.- M. R. N.	32	-	30	NO	Si (hermana †)
2.- C. R. N.	27	-	26	NO	Si (*)
3.- C. R. N.	29	-	28	NO	Si (*)
4.- N. M. N.	30	-	22	NO	NO
5.- C. R. G	30	-	29	NO	Si (*)
6.- S. D. J.	36	-	28	NO	NO
7.- R. S. J.	28	-	25	NO	NO
8.- F. R. G.	?	-	28	NO	NO
X	30	-	27		

(\*) Hermanos

Fuente : Archivo Clínico y Bioestadística

Cuadro 2

Figura Nº 2

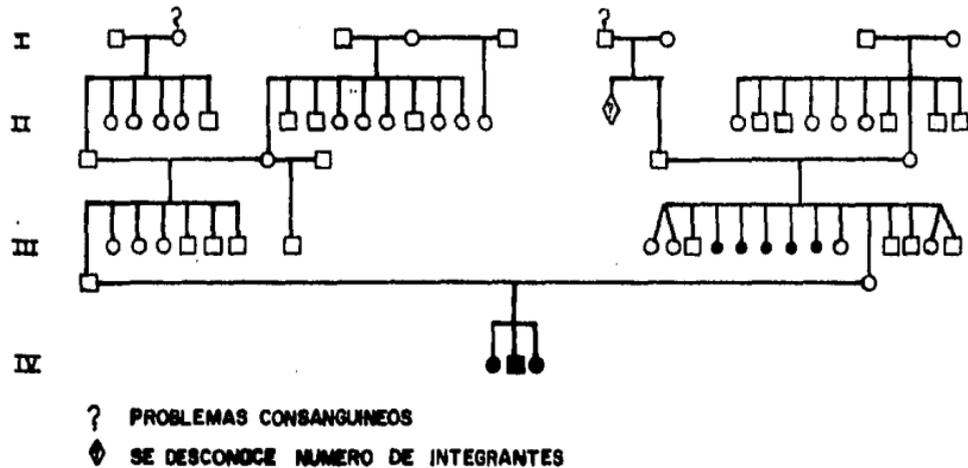


Fig. 3 a y b.

"Niños colodi6n" cubiertos con una membrana caf6 amarillenta, brillante, acartonada que retrae parpados, orificios nasales, labios y pabellones auriculares. Su composici6n es similar a la del estrato c6rneo.



ción de ésta desde los primeros días de nacidos. Presentaban además ectropión generalmente severo, eclabio (eversión de los labios) y deformidad de nariz y pabellones auriculares (fig. 4 y 5). La membrana se desprendió completamente entre la 1a. y 2a. semana de vida -- del paciente. Las fisuras en sitios de flexión fueron profundas en -- algunos casos y se pensó que pudieran comprometer la circulación -- distal, sobre todo las que se presentaron en muñeca y pliegues de -- los dedos (fig. 6 a y b). Al desprenderse esta membrana, los pacien- -- tes presentaron una dermatosis caracterizada por descamación genera- -- lizada que afectaba palmas, plantas y sitios de flexión. Tres de -- estos pacientes fallecieron en el período neonatal por septicemia -- entre los 4 y 9 días de vida, correspondiendo a los casos 2, 3 y 5 -- que eran hermanos.

Los pacientes que sobrevivieron pudieron dividirse en 2 grupos con respecto a las manifestaciones clínicas y a la evolución del padecimiento (cuadro No. 3). Tres niños presentaban distribución generalizada de las lesiones con escamas grandes, gruesas, café y laminares, con eritema leve de la piel, persistiendo el ectropión de moderado a severo, eclabio y deformidad de nariz y pabellones auriculares debido a la tracción por la descamación. Estos niños siguen siendo vistos en la consulta externa de Dermatología con afectación moderada a severa de la piel y períodos de remisión parcial. Este cuadro ha sido designado ictiosis lamelar clásica (ILC) y lo presentaron los casos 1, 4 y 7. (fig. 7 y 8).

Los dos pacientes restantes (casos 6 y 8), uno de ellos después de mudar la membrana tipo colodión, presentaron escamas más finas, blancas, laminares con eritema de moderado a severo de la piel y -- ectropión leve en un solo caso que desapareció posteriormente (fig. 9 y 10). También presentaron deformidad de los pabellones auri- -



a

Fig. 4

- a) Niño colodión al momento del nacimiento.
- b) Niños colodión a los 3 días de vida mostrando desprendimiento de la membrana. Cada uno de estos niños evolucionó hacia una forma diferente de ictiosis recesiva.



b

Fig. 5

- a) Acercamiento que muestra ectropión, eclabio, nariz "chata" y b) Deformidad de pabellones auriculares.



b



Fig. 6, a y b.

Agrietamiento de pliegues de flexión durante la etapa de "niño colodion".

c) La complicación mas frecuente en este período es la piodermitis que puede ser una vía de entrada para -- producir infección sistémica.



c

ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

CUADRO CLINICO

	ILC n=3	EICNB n=2
Inicio	"Niño colodión" (3)	"Niño colodión" (1) Nacimiento (1)
Distribución	Generalizada, incluyendo palmas, plantas y sitios de flexión (3)	Generalizada, incluyendo palmas, plantas y sitios de flexión (2)
Escamas	Grandes, gruesas, cafés. (3)	Finas, blancas. (2)
Eritrodermia	0 a + (3)	++ a +++ (2)
Características asociadas	Ectropión ++ a +++ (3) Eclabios ++ (3) Pabellones auriculares y narinas malformadas (3)	Ectropión 0 a + (2) Eclabios 0 (2) Pabellones auriculares y narinas malformadas (0)
Evolución	Afectación severa con cambios mínimos.	Variable hacia la mejoría

0 = ausente, + = leve, ++ = moderada, +++ = severa

ILC = Ictiosis lamelar clásica

EICNB = Eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa



Fig. 7 Ictiosis lamelar clásica

a) Durante la etapa de niño colodión y b) a los 2 meses de edad.



Fig. 8 Ichthyosis lamellar clásica

Nótese las escamas, grandes -  
gruesas, cafés, laminares, gene-  
ralizadas presentando ectro-  
pión y deformidad auricular.



culares al inicio que fue mejorando con la evolución del padecimiento. En este grupo, el paciente que se presentó como "niño colodión" (caso 6) evolucionó rápidamente hacia la mejoría a tal punto que -- al año de edad solo presentaba ligera descamación fina en frente, eritema generalizado de la piel y al tacto ésta se sentía ligeramente engrosada (Figura 9). El paciente que no tuvo membrana colodión (caso 8) inició con la dermatosis ya descrita desde el nacimiento y fue visto por primera vez en la consulta externa a los 4 meses de edad. Aunque ha presentado mejoría de su cuadro, ésta no ha sido -- tan dramática como en el caso anterior. Al cuadro clínico presentado por estos dos pacientes se les designa eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICNB) (Fig. 10).

Así como fue posible encontrar diferencias en la presentación clínica, también hubo diferencias histopatológicas apreciables. En 5 casos se encontró hiperqueratosis densa, correspondiendo éstos a 3 pacientes que evolucionaron a la forma clásica de la enfermedad y 2 "bebé colodión" que fallecieron antes de los 4 días de edad (Fig. 11). En los dos pacientes que evolucionaron hacia EICNB la hiperqueratosis fue mínima (Fig. 12, 13). El "bebé colodión" restante -- que falleció no presentaba hiperqueratosis, probablemente como artefacto al desprenderse la membrana durante la toma de biopsia o -- procesado, pero sí mostraba paraqueratosis (presencia de núcleos -- en las células del estrato córneo). Solo uno de los pacientes con LLC presentó paraqueratosis, pero ésta estuvo presente en los 2 -- pacientes con EICNB (Fig. 14).

Todos los pacientes, excepto uno de los que falleció, presentaron tapones de queratina en los folículos pilosos con atrofia de los mismos (Fig. 11).

La capa granular estuvo ausente o disminuída en los 3 niños -- que fallecieron (casos 2, 3 y 5) y en un paciente que evolucionó --



Fig. 9 Eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa.

- a) Durante la etapa de niño colodión
- b) a los 2 meses
- y c) al año de edad.



Fig. 10 Eritrodermia ictiosiforme  
congénita no bulosa con -  
escamas finas, blancas y  
eritrodermia importante.



Fig. 11 Hiperqueratosis y tapones de queratina en folículo piloso durante la etapa de "niño colodión" con mínima acantosis.





Fig. 12 (arriba) hiperqueratosis densa en ictiosis lamelar clásica. (abajo) hiperqueratosis mínima en eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa.

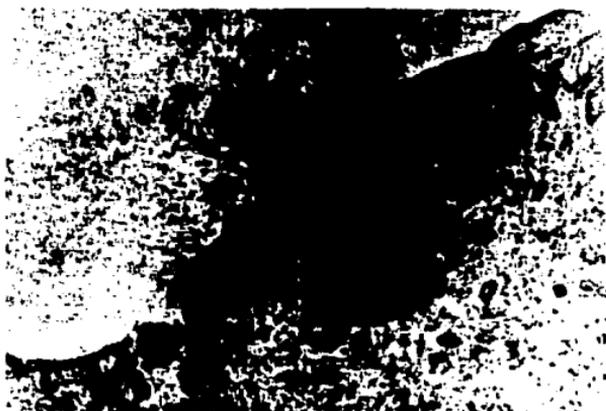




Fig. 13 Hiperqueratosis mínima, capa granular aumentada y acantosis en paciente con EICNB.



Fig. 14 Paraqueratosis (presencia de núcleos en las células del estrato corneo) que es más frecuente en - EICNB. Espongiosis (halo perinuclear) en algunas células de la epidermis.

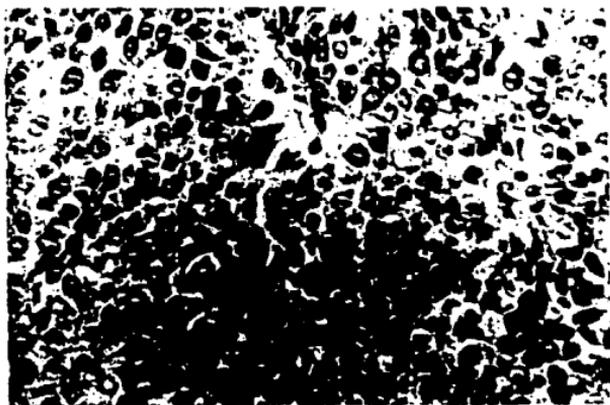


Fig. 15 El número de mitosis puede encontrarse aumentado en algunos pacientes con ictiosis lamelar congénita.

a la forma clásica de la enfermedad (caso 7). Hay que hacer notar - que en estos pacientes la biopsia fue tomada a los 20, 3, 4 y 2 -- días de edad respectivamente cuando aún presentaban restos de "membrana colodión". Los otros pacientes que evolucionaron a ILC (casos 1 y 5) y los que presentaron EICNB tuvieron capa granular normal o - aumentada.

Seis de los 8 pacientes presentaban acantosis (aumento del espesor de la epidermis a expensas del estrato de malpigio) incluyendo los 2 pacientes que evolucionaron a EICNB (fig. 13).

Las mitosis observadas se catalogaron de + a ++ (en escala de - 0 a +++ ) en todos los pacientes (fig. 15).

Las complicaciones más frecuentes en la presente casuística -- fueron las de tipo infeccioso (cuadro 4), siendo la piel el sitio - más afectado (fig. 6C). La septicemia fue la causa de muerte en los 3 pacientes que fallecieron en esta serie.

Las complicaciones no infecciosas son mostradas en el cuadro 5.

ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

COMPLICACIONES

Infecciosas

	No.	( % )
PIODERMITIS	7	(87.5)
CONJUNTIVITIS	6	(75.0)
BRONCONEUMONIA	4	(50.0)
GASTROENTERITIS	4	(50.0)
SEPTICEMIA	4	(50.0)
ABSCESO EN PIEL	3	(37.5)
CANDIDIASIS CUTANEA	3	(37.5)
CANDIDIASIS ORAL	2	(25.0)
UROINFECCION	2	(25.0)
ARTRITIS PIUGENA CADERA	1	(12.5)

Fuente : Archivo Clínico y Bioestadística

Cuadro 4

ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA

COMPLICACIONES

No Infecciosas

	<u>Casos</u>	<u>( % )</u>
RECHAZO DE LOS PADRES	2	( 25 )
INTOXICACION POR SALI- CILATOS	2	( 25 )
DERMATITIS ZONA DEL -- PAÑAL	2	( 25 )
ANEMIA	2	( 25 )
HIPERTENSION POR ESTE- ROIDES	1	( 12 )
HIPOCALCEMIA	1	( 12 )
HEMORRAGIA PULMONAR	1	( 12 )
LIMITACION MOV. RODILLA	1	( 12 )

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística

Cuadro 5

## DISCUSION :

Aunque se menciona que la frecuencia de la ictiosis lamelar es de 1:100,000 a 1:300,000 habitantes (1, 2), desconocemos aún cual sea la tasa de nuestro país. Esta entidad ocupó el 0.38% de egresos del Servicio de Neonatología en nuestro hospital y el 0.001% de los pacientes vistos en la consulta externa de Pediatría por primera vez.

El predominio del sexo masculino en proporción de casi 2:1 probablemente sea debido a lo pequeño de la muestra, ya que en los padecimientos autosómicos se afectan por igual ambos sexos (13).

Llama la atención que siendo un padecimiento autosómico recesivo no se refiera consanguinidad en los padres, aunque ésto ha sido notado por Bloom y Goodfriend (revisado en 14); sin embargo, la mayoría de estas familias procedían de pequeñas poblaciones del interior del estado en donde los matrimonios consanguíneos son más frecuentes debido al aislamiento geográfico.

El consejo genético debe de ser muy cuidadoso en estos casos ya que aunque la probabilidad de que nazca otro hijo afectado en este tipo de padecimiento es del 25%, tenemos una familia afectada en el 100% de la descendencia (casos 2, 3 y 5). Aunque Traupe y cols. en 1984 (15) reportaron una familia con 3 generaciones afectadas siguiendo un carácter dominante, debemos recordar que la herencia no tiene "memoria" y la posibilidad del 25% será igual para cada nuevo embarazo. No podemos, sin embargo, en vista de la evidencia anterior descartar una mutación dominante en esta familia.

La edad de los padres se consideró adecuada para la procreación (13).

Hallopeau y Watelet fueron los primeros en utilizar el término "bebé colodión" en 1892 (citado en 14). Esta entidad se considera la expresión inicial de varias alteraciones de la piel y no una enfer-

medad genética única (2). Aunque la mayoría de estos casos que sobreviven evolucionan a ictiosis lamelar (2, 8, 16), se han reportado otros casos que desarrollan ictiosis vulgar, ictiosis ligada al cromosoma X, ictiosis lineal circunfleja y otros síndromes ictiosiformes (revisado en 8, 14, 16, 17). Estos últimos hallazgos han sido cuestionados por algunos investigadores (16).

El desarrollo posterior del "bebé colodión" es impredecible en bases clínicas (14). En casi todos los casos la membrana tiende a desaparecer en las primeras semanas de vida pero en ocasiones dura varios meses (2). La separación completa en nuestros pacientes se presentó dentro de la primera semana de vida.

La muerte temprana ocurre en aproximadamente una tercera parte de los casos (3). Nosotros encontramos una mortalidad del 42% en la presente revisión, todos ellos por septicemia.

La recuperación ha sido observada en el 3.5% de los casos, llá mándole algunos autores a esta entidad ictiosis lamelar del recién nacido o exfoliación lamelar del recién nacido (1, 14, 17). En estos casos la piel se considera sana tanto por clínica como por histopatología en un período variable de tiempo después de mudar la membrana tipo "colodión". Sin embargo, esto ha sido cuestionado por De Dobbelaer y cols. (16) como veremos más adelante.

Son pocos los estudios histopatológicos de "bebés colodión", tanto los que evolucionaron a alguna forma de ictiosis lamelar como los que evolucionaron hacia una aparente curación.

Frenk y Mevorah (8) en 1977 estudiaron 2 "bebés colodión" que evolucionaron a ictiosis lamelar con los cuales encontraron con microscopio de luz (ML) un estrato córneo grueso y compacto, PAS positivo en los 2/3 superiores, estrato granuloso disminuido a una capa y frecuentemente apenas visible, estrato espinoso no acantótico y actividad mitótica normal. Con microscopio electrónico (ME) encontraron que estos 2/3 superiores del estrato córneo tenían corneoci-

tos más grandes, retorcidos y de forma irregular en contraste con el tercio inferior el cual tenía un arreglo regular. También encontraron disminución de tonofibrillas y queratohialina en el estrato granuloso. Estos mismos autores revisaron la literatura y encontraron alteraciones comparables con otros niños reportados por Orth y cols. en 1974 y Larrege y cols. en 1976. Así mismo, estos hallazgos son similares a los niños estudiados por De Dobbeleer y cols. (16) en 1982 y Frenk (17) en 1980 que evolucionaron hacia una aparente "curación espontánea"; sin embargo, las biopsias posteriores en estos pacientes a los 15 días y 16 meses de edad respectivamente fueron normales.

Estudios de autorradiografía por incorporación de timidina triada hechos por De Dobbeleer y cols. (16) encontraron un índice de captación de las células de la epidermis por arriba de los valores normales (6.6 vs 4.8%) en un paciente que se presentó como "hebé colodión" y cuya piel se apreciaba clínicamente sana y sin alteraciones observadas con ML y ME a los 16 meses de edad. Estos investigadores también encontraron un tiempo de tránsito celular de la epidermis acortado (140 h vs 211 h), lo que demostraba aún en el paciente un trastorno de la queratinización, sugiriendo que éste cursaba con una "forma mínima de ictiosis lamelar". Estos estudios, no han sido realizados en otros "niños colodión" que se han reportado con "curación espontánea". Deberán de realizarse estudios de autorradiografía en todos aquellos niños en los cuales se piense que han curado después de mudar la membrana "colodión", aún cuando las biopsias tomadas posteriormente sean normales, para definir si realmente persisten con trastornos de la queratinización.

De los 7 "niños colodión" en nuestra serie, 3 fallecieron por septicemia, otros 3 evolucionaron a ILC y uno hacia EICNB con rápida mejoría al año de edad mostrando solo leve descamación fina en frente, eritema generalizado y al tacto la piel se sentía engrosada,

pudiendo considerarse normal si no se realiza un exámen cuidadoso de la piel.

Los hallazgos histopatológicos en los niños en los cuales se tomaron biopsias durante la etapa de "bebé colodión" (casos 2, 3, 5 y 7) son similares a como ha sido reportado en la literatura, a excepción de la acantosis la cual estuvo presente en nuestros pacientes y la positividad al PAS en los 2/3 superiores del estrato córneo.

Muchos autores consideran sinónimos los términos de ictiosis lamelar (IL) y eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICNB) (1, 2, 9, 10, 15, 18, 19, 20). Las primeras evidencias clínicas de heterogeneidad entre estas 2 entidades fueron notadas por Gianotti en 1978 (citado en 1) y Swanbeck en 1981 (6) aunque no mencionan el número de pacientes observados.

Estudios por Williams y Elias (9, 11, 12) y Hazell y Marks (10) han hecho diferencia entre estas 2 entidades con bases clínicas, histopatológicas, bioquímicas y de cinética celular. Estos autores estudiaron un total de 27 pacientes en forma separada encontrando resultados similares. En los pacientes con ILC encontraron una dermatosis generalizada caracterizada por escamas grandes, gruesas, oscuras, que incluía piel cabelluda, palmas, plantas y sitios de flexión, con ectropión severo que no mejoraba con la edad y mínima eritrodermia, mientras que los pacientes con EICNB tenían escamas finas, blancas y fueron heterogéneos con respecto al ectropión y al grado de eritrodermia, aunque esta última se presentó en forma moderada a severa. También el pronóstico fue variable en este tipo de pacientes. En este último padecimiento en los casos más leves, la descamación era focal y escasa, pero la afectación de los sitios de flexión y el eritema eran evidentes; ocasionalmente se observa alopecia cicatricial y algunos de estos pacientes mejoran al llegar a la pubertad. En esa serie ninguno de los paciente con -

la forma clásica de la enfermedad mejoró con la edad.

Estos 2 cuadros diferentes también fueron encontrados en el grupo estudiado en nuestro hospital. Los casos 1, 4 y 7 evolucionaron a la forma clásica, con las características mencionadas anteriormente, siendo la dermatosis en estos pacientes más severa y su evolución durante el seguimiento prácticamente se ha mantenido sin cambios. Los pacientes que evolucionaron a EICNB (casos 6 y 8) tienen una dermatosis con afectación más leve y la evolución de uno de ellos (caso 6) ha sido hacia una franca mejoría, mientras que el otro paciente en el corto plazo de seguimiento la mejoría ha sido leve. Este pronóstico variable también concuerda con lo encontrado en la literatura.

La heterogeneidad no sólo se puede demostrar con bases clínicas, sino también en el terreno de la histopatología. En los pacientes que evolucionaron a ILC predominó la hiperqueratosis densa, la paraqueratosis fue rara y la capa granular se encontraba aumentada en 2 de los 3 casos, mientras que los pacientes con EICNB la hiperqueratosis fue mínima con paraqueratosis en ambos casos estando la capa granular normal en uno y aumentada en otro. Estos hallazgos son muy parecidos a los encontrados por Williams (9) y Hazell (10). No encontramos diferencia en cuanto al grado de acantosis, número de mitosis y la presencia de tapones de queratina en los folículos pilosos en ambos grupos. Estos mismos autores encontraron predominio de acantosis en los pacientes con EICNB y presencia de células transicionales (patrón semejante a la epidermis de palmas y plantas normales), papilomatosis y dilatación y tortuosidad de los capilares dérmicos en los afectados de ILC. Las características histológicas observadas son hasta cierto punto subjetivas y no se observaron en todos los pacientes.

La evidencia bioquímica de que estos 2 cuadros corresponden a entidades diferentes ha sido reportada por Williams y Elfas (9, 11, 12). Estos investigadores estudiaron la fracción lípida de las escamas de pacientes con ILC, EICNB, otros trastornos de la queratinización y un grupo control de personas normales. El peso total de los lípidos de las escamas de sujetos afectados con ictiosis y los pacientes normales fue igual en ambos grupos, sin embargo, la distribución porcentual de cada uno de éstos fue diferente en los pacientes afectados en comparación con el grupo control. Los hallazgos más importantes es que en los sujetos con EICNB los n-alcenos se encontraron aumentados en forma significativa con disminución de los triglicéridos y -- ácidos grasos libres. El posible papel de los n-alcenos esta sugerido por la evidencia de que uno de estos compuestos (hexadecano) aplicado en forma tópica se sabe que produce hiperplasia epidérmica, descamación y eritema, lo cual es un cuadro similar al de EICNB. Probablemente la sobreproducción o incapacidad para catabolizar los n-alcenos llevará a su acumulación en la epidermis en cantidades suficientes para estimular la velocidad de recambio celular ya que produce aumento en el índice de marcación en las células de animales de experimentación en los cuales se ha aplicado esta substancia. Debido a que la -- elevación de n-alcenos se acompaña de una disminución correspondiente en el nivel de triglicéridos y ácidos grasos libre, los alcenos probablemente deriven del metabolismo de los ácidos grasos (9).

En cambio en los pacientes con ILC los n-alcenos fueron normales mientras que presentaban disminución de los esfingolípidos y esteroles libres, hallazgo similar a la piel de palmas y plantas y coincidiendo con los hallazgos histopatológicos mencionados anteriormente.

Hazell y Marks (10) también han encontrado diferencias clínicas e histológicas en estas 2 entidades, pero además realizaron estudios de autorradiografía con timidina triada en estos pacientes. Ellos -

ESTA TAREA DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

encontraron que el índice de marcación en las células de pacientes con EICNB fue significativamente mayor que en los pacientes con ILC lo -- que traduce una velocidad de recambio aumentada con las células de la epidermis. En el grupo con ILC este índice de marcación también se encontró aumentado en comparación con un grupo control aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Frost y Van Scott (revisado en 2 y 5) encontraron un aumento del índice de marcación en las células de pacientes con ictiosis lamelar pero debido tal vez a lo pequeño de la muestra (3 pacientes) la heterogeneidad del padecimiento probablemente no pudo ser apreciada.

En la mayoría de los casos una valoración clínica y genética cuidadosa seguida por estudios de rutina de biopsia de piel será suficientes para un diagnóstico correcto de las ictiosis heredadas en forma recesiva (18), ya que aún existen datos insuficientes para diferenciar a un paciente en particular en forma categórica con base en los hallazgos histológicos o de cinética celular únicamente.

Los cambios incapacitantes de la piel en un niño con ictiosis pueden tener un efecto muy negativo en la vida del paciente, no solo por las alteraciones físicas encontradas sino por el rechazo de las otras personas incluso dentro de la misma familia. Por esto, nuevas formas de tratamiento están actualmente en fase de investigación.

El tratamiento de la ictiosis desde el punto de vista del paciente o sus padres dista mucho de ser satisfactorio. La mejoría temporal del estado ictiosico es relativamente fácil de obtener pero frecuentemente el tratamiento es fioso y poco atractivo para el paciente quien frecuentemente lo abandona (5).

Los "bebés colodión" son mejor manejados al colocarlos en una incubadora con humedad elevada, con control de su temperatura y monitoreando cuidadosamente los signos vitales. La membrana tiene una composición similar a la del estrato córneo y es flexible cuando se mantiene

húmeda. Las grasas deben evitarse ya que éstas no aumentan la flexibilidad y pueden favorecer la infección. La membrana no debe de -- removerse mecánicamente ya que esto puede desgarrar la epidermis causando un riesgo aumentado de infección y cicatrización (2).

El tratamiento actual para la ictiosis después de mudar la "membrana colodión" consiste en: a) rehidratar y lubricar el exceso de -- queratina, b) eliminación de escamas con agentes queratolíticos y c) uso de modificadores de la queratinización (5, 21) (cuadro 6).

La forma más satisfactoria de hidratación consiste en el baño -- diario, normalmente agregando un emoliente, seguido por la aplicación general de un agente tópico existiendo múltiples productos para este fin. Es muy importante la aplicación del medicamento mientras la piel está húmeda (21). Las cremas que contienen urea pueden controlar la -- descamación ligando agua y produciendo una piel más suave (2). La -- urea puede usarse en una concentración del 10 al 40% aplicada varias veces al día (21).

Los agentes queratolíticos aplicados tópicamente pueden ayudar a -- separar las células córneas y así remover la escama. Estas preparaciones se usan una o dos veces al día. El propilenglicol al 40 ó 60% en agua, el ácido salicílico y los alfa-hidroxiácidos tales como el ácido láctico, pirúvico, málico son eficaces para quitar las escamas (2, 6, 21). La urea en forma tópica además de incrementar el contenido de agua del estrato córneo también causa separación de las células del -- mismo probablemente por sus propiedades para desdoblar proteínas, desnaturalizándolas a través de solubilización.

El propilenglicol se piensa que actúa por hidratación aunque puede tener otro mecanismo causando descamación. Como efecto colateral -- sólo produce leve irritación aún cuando se use en forma diluida (21).

Los alfa-hidroxiácidos son muy efectivos cuando se usan en una -- concentración del 5% y pueden utilizarse con cualquier vehículo, sien

**ICTIOSIS LAMELAR CONGENITA**  
**TRATAMIENTO ESPECIFICO**

- **HIDRATACION Y LUBRICACION DE LA PIEL**
  - . Baños con solución salina, coloides o jabones suaves con emolientes.
  - . Vaselina.
  - . Pasta inerte
  - . Urea al 10%
  
- **QUERATOLITICOS**
  - . Acido salicílico
  - . Propilenglicol 40% - 60%
  - . Urea 10%
  - . Alfa-hidroxi-ácidos: láctico, pirúvico, málico, cítrico.
  
- **MODIFICADORES DE LA QUERATINIZACION**
  - . Retinoides: tópicos, sistémicos.
  - . Misceláneos : - Antimetabolitos
    - Esteroides (?)
    - Alquitrán de hulla (?)
    - Luz ultravioleta (?)

do la irritación el efecto colateral más importante. Aunque se desconoce el mecanismo de acción, se produce pérdida del estrato córneo normal pudiendose observar microscópicamente una disminución epidérmica (21).

El ácido salicílico produce descamación solubilizando el cemento intercelular que une las escamas del estrato córneo (22). Puede usarse solo en algún vehículo oleoso o en combinación al 6% con propilenglicol en una base de gel (21). Es más efectivo cuando la piel se hidrata durante 5 minutos con agua antes de su aplicación. Hay que recordar que el ácido salicílico puede absorberse por vía cutánea y producir salicilismo (22, 23). En dos de nuestros pacientes fue necesario suspender su aplicación al presentar datos de intoxicación por este medicamento. También puede producir irritación en el sitio donde se aplica.

Combinaciones de urea y ácido láctico han sido utilizadas con buenos resultados (21, 24).

En general, es mucho mejor para el paciente tener como vehículo del medicamento una crema que un ungüento graso. La crema hace que la piel luzca más pálida y menos brillante; la ropa del paciente no se ensucia tanto como cuando la vaselina es usada (6).

Dentro de los modificadores de la queratinización existen varios compuestos (cuadro 6). Los análogos naturales o sintéticos del ácido retinoico son conocidos como retinoides (25).

El ácido retinoico tópico es efectivo para producir remoción de las escamas pero es raramente usado debido a sus efectos irritantes (2, 5, 21).

El mecanismo de acción de los retinoides se desconoce. Se ha propuesto un efecto antiqueratinizante. Otros autores piensan que su efecto sea debido a labilización de la membrana lisosomal en las células epidérmicas con la subsecuente salida de hidrolasas ácidas, --

principalmente cerca de la capa basal. En estudios separados se ha demostrado que la vitamina A disminuye la cohesión celular del estrato córneo, interfiere moderadamente con la maduración del queratinocito e incrementa el índice mitótico, aumentando la velocidad de tránsito celular en dosis bajas, aunque este efecto se puede revertir a dosis altas (21).

Los derivados naturales de la vitamina A han sido utilizados en diversas alteraciones de la queratinización en forma sistémica, pero sus efectos tóxicos han limitado su uso (26).

Los retinoides sintéticos orales han sido empleados clínicamente con efectos dramáticos en algunas formas de ictiosis (19, 20, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Los dos estereoisómeros utilizados más comúnmente son: el ácido 13-cis-retinoico o isotretinoína (RO-43780) y el etretinato (RO-10-9359). Estos derivados sintéticos del ácido retinoico dan una mejor respuesta clínica con menor número de efectos colaterales.

Los primeros estudios clínicos en ictiosis lamelar (IL) fueron llevados a cabo por Peck y Yoder (1976) (26) al tratar 13 pacientes con isotretinoína, de los cuales 5 estaban afectados de IL y el resto con otros trastornos de la queratinización. Estos investigadores observaron desaparición de las lesiones a las 2 semanas en todos los pacientes con IL iniciando con 1mg/kg/día y aumento de la dosis a las 2 ó 3 semanas hasta obtener resultados terapéuticos o toxicidad.

La isotretinoína también ha sido estudiada clínicamente por Durham y cols. (1980) (27) con 11 pacientes de los cuales 3 padecían IL. La duración del tratamiento fue de 16 semanas con dosis de inicio de 0.5 mg/kg/día aumentando 0.5 mg/kg/día cada semana hasta un máximo de 4 mg/kg/día. Todos los pacientes mejoraron en 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.

Baden y cols. (1982) (29) en un estudio multicéntrico también utilizaron isotretinoína en 59 pacientes con IL. A todos se les aplicó un período corto de tratamiento y 40 pacientes de este grupo se les

continuó con un período largo del mismo. Observaron mejoría en más del 90% de los pacientes al final del tratamiento con los 2 regímenes pero las lesiones reaparecieron al suspender el medicamento. La dosis promedio fue de 2mg/kg/día. La desaparición total de las lesiones no fue la respuesta usual en la mayoría de los pacientes -- pero encontraron un incremento en la habilidad para la sudoración, aumento de la tolerancia al calor y mejoría del ectropión.

En México, Tamayo y Ruiz Maldonado (19) estudiaron 14 niños con alteraciones de la queratinización tratados con etretinato, 8 de los cuales padecían IL. En los niños con este padecimiento los resultados fueron muy similares con desaparición casi completa de las escamas a las 4 semanas. Las dosis iniciales fueron de 2mg/kg/día pero -- al reducirla a la mitad las lesiones aparecieron nuevamente por lo que fue necesario incrementarla. El lapso de tiempo del tratamiento fue de 2 a 24 meses, variando la edad de los pacientes de 7 meses a 12 años. En un reporte posterior (25) algunos de estos niños han sido tratados hasta en períodos de 72 meses.

Kiistala y cols. (28) estudiaron la pérdida transepidérmica de agua (PTA) en pacientes afectados con IL a los cuales se les dio -- etretinato. Los pacientes afectados de ictiosis tienen una PTA aumentada. Ninguno de los 3 pacientes estudiados tuvo normalización de la PTA después del tratamiento, encontrándose esta aumentada 3 veces -- más que en el grupo control. Microscópicamente las glándulas sudoríparas eran normales y sin oclusión de sus conductos.

Estudios realizados por Frenk (20) en 3 pacientes tratados con etretinato por mas de 2 años, mostraron una mejoría satisfactoria sin efectos colaterales, observando además una notable disminución del -- estrato córneo tanto en ML como en ME.

Otros estudios con etretinato han sido reportados por El-Ramley y cols. (30) al tratar 5 pacientes afectados de IL con obtención de

buenos resultados. La dosis de inicio fue de 0.4 mg/kg/día aumentando paulatinamente a 0.8-1.2 mg/kg/día de acuerdo a la respuesta clínica. El tiempo en observar mejoría fue de 2 semanas con dosis de -- 0.7 a 0.8 mg/kg/día. El tiempo de duración del tratamiento fue de 11 a 52 meses. Los niños estudiados tuvieron una tasa de crecimiento normal.

Kanerva y cols. (31) estudiaron con ML y ME los cambios en la piel de 3 pacientes con LL tratados con etretinato por 10 meses. Durante el tratamiento el cambio microscópico más notable fue el adelgazamiento de la capa córnea a la mitad. También encontraron aumento de substancia granular fina y gruesa en el espacio intercelular de la epidermis (probablemente ribosomas), aumento del número de queratinosomas y estimulación de las células de Langerhans. Las células de Langerhans probablemente estén involucradas en la producción de inhibidores de la proliferación celular epidérmica. Esto podría implicar una relación inversa entre el número de células de Langerhans en la epidermis y la velocidad de proliferación celular como ha sido observado en la psoriasis e LL. Estos mismos autores, revisando la literatura encontraron reportes de que el exceso de vitamina A ácida indujo la aparición de células de Langerhans en ratones.

Los efectos colaterales de los retinoides reportados por los investigadores que han sido mencionados a lo largo de esta revisión son los siguientes: queilitis, sequedad de mucosas, epistaxis, alopecia, irritación ocular, visión borrosa, artralgias matutinas, dermatitis facial perioral, fragilidad de la piel, uretritis, cefalea, queratitis punctata. Los estudios de laboratorio que se pueden alterar son: aumento en la fosfatasa alcalina, TGO, TGP y velocidad de sedimentación globular así como hipertrigliceridemia. Existen reportes de que los retinoides pueden ser teratogénicos (30) por lo que su uso en -- mujeres en edad fértil debe ser bajo estrictas medidas de control de natalidad.

CONCLUSIONES:

1. La ictiosis lamelar congenita o ictiosis recesiva puede ser dividida en dos entidades diferentes de acuerdo a cuadro clínico, histopatología, bioquímica y cinética celular, y que corresponden a la ictiosis lamelar clásica (ILC) y la eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICNB).
2. El consejo genético a los padres deberá de ser muy cuidadoso ya que aunque la probabilidad de tener otro hijo afectado son del 25%, existe una familia en nuestra casuística en la cual toda la descendencia esta afectada.
3. El "bebé colodión" es un paciente que requiere cuidados especiales neonatales, cuya principal complicación son los procesos infecciosos y su mortalidad puede ser del 30 al 40%.
4. Los retinoides sintéticos administrados por vía oral parecen ser el tratamiento más prometedor en el tratamiento de estas enfermedades con mínimos efectos colaterales.
5. El diagnóstico de ictiosis lamelar sigue siendo clínico pudiéndose corroborar con microscopía de luz, microscopía electrónica, estudio bioquímico de lípidos de la epidermis y autorradiografía.

## B I B L I O G R A F I A

---

1. Williams ML: The ichthyoses: Pathogenesis and prenatal diagnosis: A review of recent advances. *Pediatr Dermatol* 1983;1:1-24.
2. Rand RD, Baden HP: The ichthyoses: A review. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:285-305.
3. Frost P, Van Scott EJ: Ichthyosiform dermatoses. Classification based on anatomic and biometric observations. *Arch Dermatol* - - 1966;94:113-126.
4. Schnyder UW: Inherited ichthyoses. *Arch Derm* 1970;102:240-252.
5. Griffiths WAD: Ichthyoses and dry skin. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7:551-556.
6. Swanbeck G: The ichthyosis. *Acta Derm Venereol (suppl)* (Stockh) 1981;95:88-90.
7. Williams ML: The dynamics of desquamation: Lessons to be learned from the ichthyoses. *Am J Dermatopathol* 1984;6:381-385.
8. Frenk E, Mevorah B: The keratinization disorder in collodion babies evolving into lamellar ichthyosis. Its possible relevance -- for determining the primary defect in lamellar ichthyosis. *J Cut Pathol* 1977;4:329-337.
9. Williams ML, Elias PM: Heterogeneity in autosomal recessive ichthyosis: Clinical and biochemical differentiation of lamellar -- ichthyosis and nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985;121:477-488.
10. Hazell M, Marks R: Clinical, histologic, and cell kinetic discriminants between lamellar ichthyosis and nonbullous congenital -- ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985;121:489-493.
11. Williams ML, Elias PM: Lamellar ichthyosis. Biochemical and clinical evidence of heterogeneity. *Clin Res* 1983;31:152A.

12. Williams ML, Elias PM: Elevated n-alkanes in congenital ichthyosiform erythroderma: Phenotypic differentiation of two types of autosomal recessive ichthyosis. J Clin Invest 1984;71:296-300.
13. Polin RA, Mennuti MT: Enfermedades genéticas y anomalías cromosómicas. En: Fanaroff AA, Martin RJ, Merkatz IR, eds: Enfermedades del feto y del recién nacido. 3a. ed Buenos Aires: Ed Panamericana;1985:1213-1238.
14. Reed W, Herwick R, Harville D, Porter P, Conant M: Lamellar ichthyosis of the newborn. A distinct clinical entity: Its comperation to the other ichthyosiform erythrodermas. Arch Dermatol 1972;105:394-399.
15. Traupe H, Kolde G, Happle R: Autosomal dominant lamellar ichthyosis. Clin Genet 1984;26:457-461.
16. Dedobbeleer G, Heenen M, Song M, Achten G: Collodion baby skin: Ultrastructural and autoradiographic study. J Cut Pathol 1982;9:196-202.
17. Frank E: A spontaneously healing collodion baby: A light and electron microscopical study. Acta Derm Venereol (Stockh) 1981;61: -168-171.
18. Vandersteen PR, Muller SA: Lamellar ichthyosis: An enzyme, histochemical, light, and electron microscopy study. Arch Derm 1972;-106:694-701.
19. Tamayo L, Ruiz-Maldonado R: Oral retinoid (Ro 10-9359) in children with lamellar ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis and simmetrical progressive erythrokeratoderma. Dermatologica 1980;161:305-314.
20. Frenk E: Traitement oral de l'ichtyose lamellaire (erythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse) avec un rétinoïde aromatique. Dermatologica 1981;162:91-103.

21. Grekin JL, Basler RSW: New treatments for ichthyosis. *Cutis* 1980; 25:432-434.
22. Swinyard EA, Pathak MA: Drogas de acción superficial. En Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6a. ed. México: Ed Panamericana; 1981.
23. Dreisbach RH: *Manual de envenenamientos*. 4a. ed. México. El Manual Moderno; 1981.
24. Blair C: The action of urea-lactic acid ointment in ichthyosis - with particular reference to the thickness of the horny layer. - *Br J Dermatol* 1976; 94:145-153.
25. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L: Retinoides en las enfermedades queratinizantes y el acné. *Clin Pediatr N Am* 1983; 4:711-724.
26. Peck GL, Yoder FN: Treatment of lamellar ichthyosis and other -- keratinizing dermatoses with oral synthetic retinoid. *Lancet* --- 1976; 2:1172-1174.
27. Gilgor RS, Chiaramonti A, Goldsmith LA, Lazarus GS: Evaluation - of 13cis retinoic acid in lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris and Darier's disease. *Cutis* 1980; 25:380-385.
28. Kiistala R, Lauharanta J, Kanerva L: Transepidermal water loss - and sweat gland response in lamellar ichthyosis before and during treatment with etretinate: report of 3 cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 62:268-270.
29. Baden HP, Buxman MM, Weinstein GD, Yoder FW: Treatment of ichthyosis with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:716-720.
30. El-Ramly M, Zachariae H: Long term oral treatment of two pronounced ichthyotic conditions: Lamellar ichthyosis and epidermolytic hyperkeratosis with the aromatic retinoid, tiqason (RO 10-9359). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63:452-456.
31. Kanerva L, Niemi KM, Lauharanta L, Lassus A: New observations on the fine structure of lamellar ichthyosis and the affect of treatment with etretinate. *Am J Dermatopathol* 1983; 5:555-568.