



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE MUTACIONES EN
LOS GENES INVOLUCRADOS EN LAS VÍAS DE
SEÑALIZACIÓN WNT, EDA Y TP63 Y SU
CORRELACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES MEXICANOS
CON DISPLASIA ECTODÉRMICA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

ERNESTO ANTONIO SIERRA LÓPEZ



TUTOR:

DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN

DRA. LILIANA GARCÍA ORTÍZ

DR. JOSÉ GLUSTEIN POZO MOLINA



CIUDAD DE MÉXICO, 2023

No de Registro: 087-2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE GENÉTICA MÉDICA
TUTOR DE TESIS

DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE GENÉTICA MÉDICA
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ GLUSTEIN POZO MOLINA
ASESOR DE TESIS

Índice

	PAG	
Resumen	-----	4
Introducción	-----	5
Vía de señalización WNT	-----	9
Receptor de ectodisplasina A /	-----	14
Ectodisplasina A y sus funciones		
Vía de señalización TP63	-----	17
Antecedentes	-----	30
Planteamiento del problema	-----	32
Justificación	-----	32
Hipótesis	-----	33
Objetivos	-----	33
Objetivo general	-----	33
Objetivos específicos	-----	33
Metodología	-----	34
Criterios de inclusión	-----	34
Criterios de exclusión	-----	34
Criterios de eliminación	-----	34
Materiales y métodos	-----	34
Resultados	-----	39
Caso 1	-----	42
Caso 2	-----	45
Caso 3	-----	49
Caso 4	-----	53
Caso 5	-----	55
Caso 6	-----	56
Caso 7	-----	57
Caso 8	-----	58
Caso 9	-----	59
Discusión	-----	57
Conclusiones	-----	63
Referencias	-----	64
Anexos	-----	67
Consentimiento informado	-----	72

Resumen

Los Displasias Ectodérmicas (DE) son condiciones de origen genético que afectan el desarrollo y/o la homeostasis de dos o más derivados ectodérmicos, que incluye la piel, el cabello, los dientes, las uñas y ciertas glándulas. La etiología molecular de estas enfermedades involucra múltiples genes, vías de desarrollo y componentes de estructuras moleculares complejas, la cuales son necesarias para la formación, estructura y función normales de los tejidos y órganos derivados del ectodermo.

La clasificación y nosología de estas enfermedades es necesaria para guiar a los médicos en la obtención de un diagnóstico preciso y ayudar a comunicarse con los pacientes y los investigadores, para unificar términos, lo que permite tomar decisiones de manejo, terapéuticas, de asesoramiento, etc.

Se han identificado aproximadamente 200 tipos diferentes de displasia ectodérmica, de las cuales solo el 50 % se han reconocido a nivel molecular. Actualmente se evidencia que muchos genes que resultan mutados participan en vías moleculares comunes que se sabe que son importantes en el desarrollo de derivados ectodérmicos.

El objetivo de la presente investigación es identificar el espectro mutacional presente en los genes involucrados en las vías de señalización EDA, WNT, p63 y otros genes asociados al desarrollo de estructuras ectodérmicas y establecer una correlación clínico-etiológica.

Los resultados obtenidos provienen de 9 pacientes, de 9 familias, de los cuales el 77.77 % fueron mujeres y el 33.33% hombres. En 5 de 9 pacientes se obtuvo un resultado de estudio molecular positivo, lo que representa el 55.55 %.

Conclusión: se logró la identificación de mutaciones en genes involucrados en las vías de señalización EDA, WNT y p63, así también, en genes que se asocian al desarrollo de estructuras ectodérmicas en pacientes mexicanos, lo que permite realizar un análisis de correlación genotipo-fenotipo, brindar un diagnóstico preciso y otorgar asesoramiento genético de acuerdo con el tipo de displasia ectodérmica.

Introducción

Las Displasias Ectodérmicas (DE) son condiciones de origen genético que afectan el desarrollo y/o la homeostasis de dos o más derivados ectodérmicos, que incluyen la piel, el cabello, los dientes, las uñas y ciertas glándulas. La etiología molecular de estas enfermedades involucra múltiples genes, vías de desarrollo y componentes de estructuras moleculares complejas, la cuales son necesarias para la formación, estructura y función normales de los tejidos y órganos derivados del ectodermo. Sin embargo, algunos tipos de DE se originan por alteraciones que ocurren en la interacción epitelial-mesenquimal, por lo tanto, resultan afectadas estructuras endodérmicas y ectodérmicas. (27)

El desarrollo del ser humano en etapa prenatal se divide en dos periodos, embrionario y fetal. Es un proceso continuo que comienza cuando un óvulo es fecundado por un espermatozoide, lo que da lugar a un cigoto, que corresponde a un organismo formado por una sola célula. Posteriormente transcurre por procesos de división, migración, apoptosis, diferenciación, crecimiento y reorganización que transforman el cigoto hasta formar un ser humano multicelular. (15)

El proceso de fecundación inicia con el contacto entre un espermatozoide y un ovocito, lo cual, tiene lugar generalmente en la ampolla de la trompa uterina, y finaliza con la mezcla de los cromosomas de orígenes materno y paterno en la metafase de la primera división mitótica del nuevo organismo en desarrollo, un embrión unicelular. Posteriormente, se lleva a cabo un proceso de segmentación, efectuándose divisiones mitóticas de manera repetida en el cigoto, lo cual origina una multiplicación exponencial de células, las cuales son llamadas blastómeros. (15)

Cuando el organismo tiene entre 12 y 32 blastómeros, se denomina mórula, lo cual ocurre aproximadamente al tercer día posterior a la fecundación y coincide con la entrada en el útero. En la mórula ocurre la formación de una cavidad en el interior, y a partir de este proceso, pasa a llamarse blastocisto, el cual se constituye por: embrioblasto, blastocele y trofoblasto. (15)

En el transcurso de la segunda semana del desarrollo, el embrioblasto se diferencia en un disco embrionario bilaminar, el cual está integrado por epiblasto e hipoblasto. Lo que da lugar, durante la tercera semana, a la diferenciación en un disco embrionario trilaminar, mediante un proceso denominado gastrulación. (15)

El proceso denominado gastrulación implica la formación del embrión en tres capas germinativas, que corresponden a estructuras precursoras de tejidos embrionarios, a

partir de la cual, se establece una orientación axial. A partir de este evento, el embrión se denomina gástrula. Las proteínas morfogenéticas óseas y otras moléculas señalizadores, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Shh (Sonic hedgehog), Tbx16, Tgif y Wnt desempeñan un papel crítico en la gastrulación. Las tres capas germinativas que se originan son ectodermo, mesodermo y endodermo, cada una de las cuales, dará origen a tejidos y órganos específicos. (15)

El ectodermo embrionario origina la epidermis, sistema nervioso central y periférico, los ojos, el oído interno; así también, a las células de la cresta neural, a su vez, las cuales darán origen a diversos tejidos conjuntivos de la cabeza. (15).

Las displasias ectodérmicas son un grupo de trastornos que se caracterizan por presentar alteraciones en el desarrollo de estructuras derivadas de la capa germinativa denominada "ectodermo"; entre las cuales se identifican: el pelo, piezas dentales, uñas, glándulas sudoríparas, piel; lo cual condiciona, como manifestaciones clínicas: alteraciones en la termorregulación, que se explica por una reducción en la capacidad de sudar, lo que condiciona sobrecalentamiento, y se manifiesta con mayor frecuencia en temporada de verano y/o lugares con temperatura ambiental elevada, fenómeno que provoca episodios de hipertermia, pudiendo condicionar la muerte. También se presentan alteraciones en el pelo, suele ser escaso de manera generalizada, delgado, color claro o pálido, y frágil. La piel puede ser delgada, seca, exfoliante, con áreas de hipopigmentación, en piel que rodea los ojos y la boca pueden presentar hiperpigmentación, con arrugas lineales. Las mucosas suelen presentar escasa secreción, ocasionando sequedad en los ojos, vías respiratorias, alteraciones en glándulas exocrinas, lo cual condiciona inflamación atrófica de mucosa de la cavidad oral, voz ronca, y en algunos casos, dificultad para deglutir. Las alteraciones en piezas dentales se pueden presentar de formas diversas: hipodoncia o anodoncia, microdoncia, piezas dentales con forma cónica o bulbosa, taurodoncia, dientes ampliamente espaciados, con esmalte susceptible a presentar caries y desgaste mecánico. Y, de acuerdo con el tipo de displasia ectodérmica que corresponda, pueden presentar dismorfias faciales como: frente prominente, hipertelorismo, pliegue epicántico, narinas antevertidas, puente nasal deprimido, bermellones gruesos, prognatismo. En palmas de las manos y regiones plantares muestran patrones dermatoglíficos característicos de la enfermedad. (21).

Hay otras estructuras ectodérmicas que podrían estar afectadas en las DE, como: sistema nervioso central, la hipófisis anterior, la córnea, la conjuntiva, la glándula lagrimal, el conducto lagrimal, las glándulas de Meibomio, el oído externo, la glándula

tiroides, el timo, las glándulas mamarias, la médula suprarrenal, los melanocitos; lo cual puede formar parte del fenotipo de pacientes, y en caso de detectarse, orientar hacia algún diagnóstico. (17, 21).

Los sistemas de clasificación iniciales para las DE son anteriores a la genética molecular, a partir de lo cual, agruparon estas enfermedades de acuerdo con las características fenotípicas y el modo de herencia (27), sin embargo, los avances en la interpretación del genoma humano y su relación en el desarrollo y enfermedad de los individuos proporcionan nuevas oportunidades para reconocer las relaciones a nivel molecular que originan algunas de las condiciones dentro de este grupo de trastornos. (19)

Las DE son heterogéneas en cuanto a su origen genético y fenotipo clínico. Una causa en común para este grupo de enfermedades corresponde a que todas las DE resultan de alteraciones en el desarrollo genéticamente determinados de tejidos de origen ectodérmico.

El Dr. Newton Freire-Maia, en la década de 1970 estableció uno de los primeros sistemas de clasificación, incluyó condiciones con “signos clásicos” que involucran pelo, dientes, uñas y/o glándulas sudoríparas. Inicialmente estos trastornos se subdividieron en el Grupo A (aquellos que tienen al menos dos de estos tejidos afectados) y Grupo B (aquellos que afectan a uno de los tejidos previamente mencionados y al menos a otro tejido de origen ectodérmico, como la glándula mamaria). El sistema de clasificación Freire-Maia funge como base sólida en el estudio de estas condiciones y proporciona valiosa información en el manejo de las personas que resultan afectadas. (27).

La clasificación y nosología de estas enfermedades es necesaria para guiar a los médicos en la obtención de un diagnóstico correcto y ayudar a comunicarse con los pacientes y los investigadores, para unificar términos, lo que permite tomar decisiones de manejo, terapéuticas, de asesoramiento, etcétera, a partir de un diagnóstico preciso. Idealmente, estos sistemas y enfoques de clasificación deberían ser útiles para diversas disciplinas interesadas, que incluye: estudiantes, pacientes, investigadores y médicos (27).

La primera alteración identificada en un gen que condicionaba una DE fue una variante de pérdida de función en el gen *EDA*. Posterior a este descubrimiento, se identificaron las causas de otros tipos de DE hipohidrótica con fenotipos similares como: alteraciones en el receptor *EDA* (*EDAR*), en proteínas adaptadoras como dominios de muerte *EDAR* (*EDARADD*) y receptor asociado a factor 6 de TNF (*TRAF6*). A partir de estos hallazgos se identificaron alteraciones en diferentes genes que condicionaban un fenotipo clínico similar a un tipo de DE denominada “Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al

cromosoma X" (DEHLX), así como, diferentes patrones de herencia identificados. Actualmente se sabe, que diversos genes asociados con las DE intervienen en vías moleculares comunes que resultan determinantes en el desarrollo de los derivados ectodérmicos, como son: el factor nuclear κ B (NF- κ B), vía WNT y TP63.

Se han identificado aproximadamente 200 tipos diferentes de DE, de las cuales solo el 50 % se han identificado a nivel molecular. Actualmente se sabe que mutaciones en los genes asociados a las DE, funcionan o participan en vías moleculares comunes que son importantes en el desarrollo de derivados ectodérmicos (27). Por lo cual resulta de trascendental importancia el llegar a nivel molecular en la identificación y clasificación de las DE por múltiples razones; como se ha informado, se han identificado prácticamente todos los patrones de herencia mendelianos, por lo cual, la identificación de un gen causante permitiría definir el patrón de herencia asociado para determinado gen, y a partir de ahí, otorgar un riesgo de recurrencia para una familia determinada. Las DE resultan genética y fenotípicamente heterogéneas, el estudio molecular de estas enfermedades permite establecer una correlación genotipo-fenotipo, también nos permite establecer un pronóstico de la enfermedad, y en el caso de que haya cierta terapia disponible o en investigación, permitirles a los pacientes tener acceso a ella. En ciertos tipos de DE se tienen pocos reportes, lo que dificulta el establecer una correlación genotipo-fenotipo, así mismo el otorgar un pronóstico de la enfermedad; el abordaje integral que se brinda a pacientes con DE, que implica estudio a nivel molecular, como se realizará en el presente trabajo, aporta información de gran relevancia, que permite la comprensión de este grupo de enfermedades, lo cual permite y/o facilita la toma de decisiones que ayudara a los médicos y pacientes a tratar este conjunto de padecimientos.

El enfoque que se considera en la actualidad incluyen una variedad de datos moleculares que ayudan a comprender la relación de una mutación o defecto molecular, la alteración que condiciona en la proteína y por ende, en las vías de señalización en las que participa, con el subsecuente defecto en el tejido u órgano y el fenotipo resultante (27) (19); por lo cual, resulta de vital importancia la identificación y clasificación a nivel molecular las DE, lo que nos permite comprender el mecanismo de la enfermedad, los órganos que resultan afectados y las implicaciones clínicas resultantes en los pacientes.

A continuación, se exponen las principales vías de señalización, que, de sufrir pérdida de la homeostasis, condicionan determinado tipo o grupo de DE (Fig. 1).

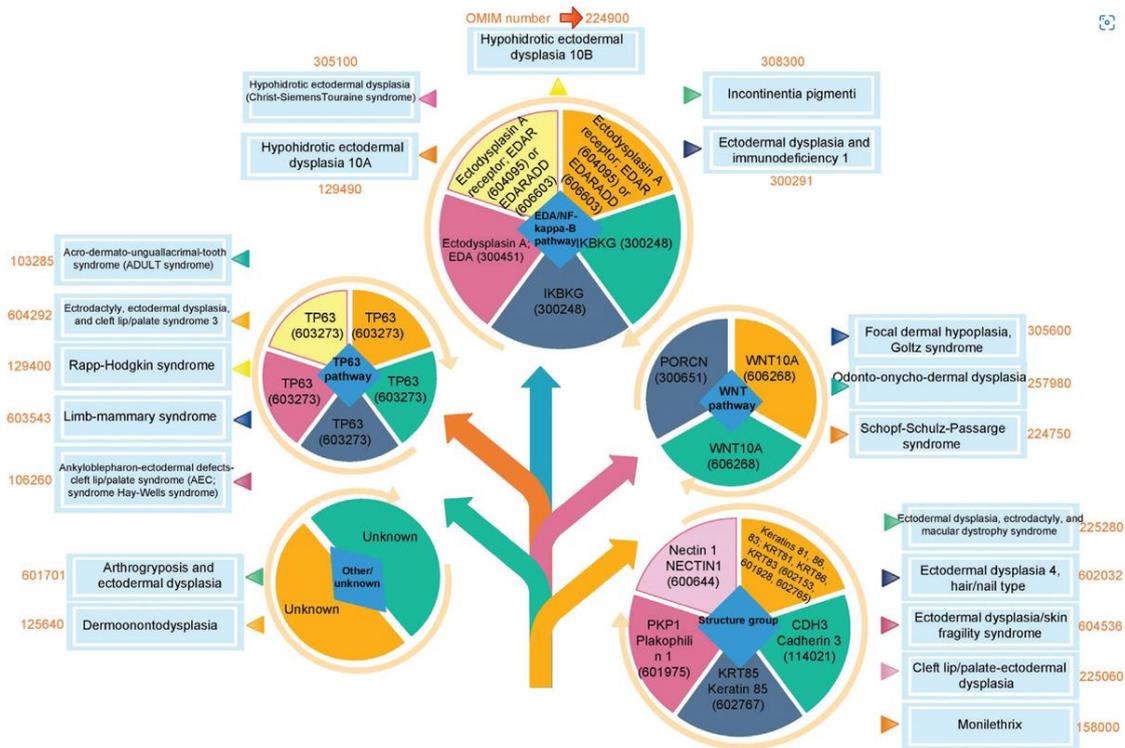


Fig. 1. Clasificación de Displasias ectodérmicas, de acuerdo con la vía molecular en la que participan. Tomado de Oladnab et al. 2021.

Vía de señalización WNT

La cascada de transducción de señales WNT es regulador principal del desarrollo en todo el reino animal. Así también WNT impulsa la mayoría de los tipos de células madre tisulares en mamíferos adultos.

La señalización WNT representa una de las pocas vías que están implicadas en los procesos de desarrollo. La vía WNT corresponde a factores estimuladores del crecimiento, lo que da lugar a proliferación celular. Llevan a cabo su función interviniendo en varios puntos del ciclo celular que se detallan a continuación. Se diferencia de otros factores de crecimiento debido a que la señalización WNT tiene la capacidad de moldear a los tejidos en crecimiento mientras induce a las células a proliferar, mediante procesos como factores de crecimiento direccionales. Las señales WNT estimulan y capacitan a nuevas células para dirigir las hacia determinados puntos, y de esta manera efectuar planes corporales con una determinada organización y evitando formar estructuras amorfas. La morfogénesis condicionada por la señalización WNT está mediada por múltiples pasos de transducción de señales, los cuales pueden ser activados por esta vía, lo que resulta en cambios en la expresión génica, así como actuar sobre el citoesqueleto y el huso mitótico. Por otro lado, WNT emplea receptores de diferentes clases, lo que da lugar a un conjunto de señalización WNT que resulta

crítica para dar forma correctamente a los tejidos durante el desarrollo, y de la misma manera, mantener una arquitectura tisular en la vida adulta.

En la superficie de las células, las proteínas Wnt se unen a un complejo receptor de dos moléculas, FZD y LRP5/6. Las proteínas FZD tienen 7 dominios transmembrana (7TM) y un dominio extracelular rico en cisteína N-terminal (CRD). El CRD es el módulo de interacción principal para la unión Wnt. La estructura de la CRD unida a Wnt demuestra que hay múltiples superficies que interactúan, incluyendo una bolsa hidrofóbica en la CRD que se une al lípido en Wnt. Además, el extremo C de Wnt hace contacto con el CRD (Fig 2).

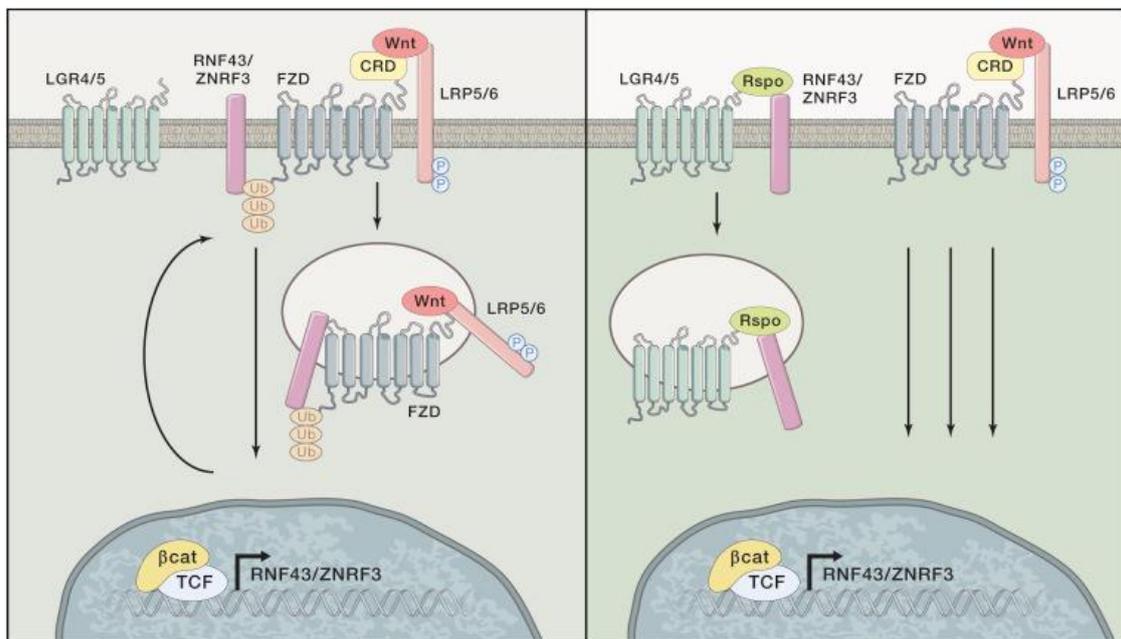


Fig. 2. Receptores Wnt. Tomado de Nusse y Hans 2017.

Durante la señalización, los FZD cooperan con la molécula transmembrana de un solo paso LRP5/6, de tal manera que la unión de la proteína Wnt conduce a la dimerización de los dos receptores. Este mecanismo conduciría a un cambio conformacional de los receptores. Como consecuencia, la cola citoplasmática de LRP, después de la fosforilación por varias proteínas quinasas, recluta la proteína de andamio Axin. Una de estas fosforilaciones en LRP está mediada por GSK3 en una serina en un dominio PPPSP. El mismo dominio se encuentra en una serie de componentes de señalización Wnt, incluidos β-catenina, axina y APC.

Los Wnt no son los únicos ligandos de los receptores FZD. La proteína nudo de cisteína Norrin, codificada por el gen NDP, también puede unirse y activar los receptores Wnt. Norrin se une con alta afinidad y especificidad a FZD-4, mientras que la co-expresión de Norrin, FZD-4 y LRP5 activa potentemente la señalización Wnt/ β-catenina.

Además de los receptores centrales FZD y LRP5/6, hay varias otras moléculas transmembrana implicadas en la señalización Wnt. Estos incluyen los receptores roR y RYK tirosina quinasa, capaces de unirse a los ligandos Wnt utilizando un dominio CRD o WIF respectivamente (Fig 3). También se ha demostrado que cada uno de ellos interactúa con DVL, lo que lleva a la fosforilación de este componente común de la vía Wnt. Sin embargo, se requiere otro receptor, GPR 124, para la señalización correcta de Wnt en el establecimiento de la barrera hematoencefálica, en el que Wnt7 es ligado de acción local, que trabaja a través de FZD y LRP.

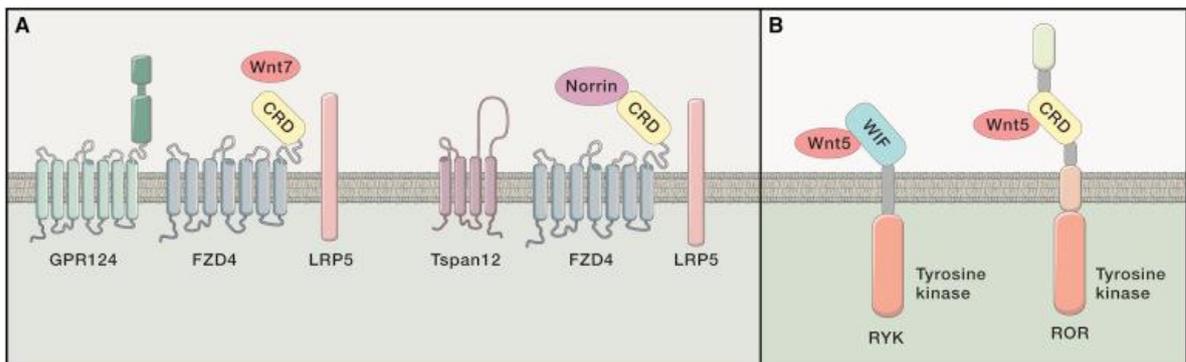


Fig. 3. Receptores Wnt alternativos. Tomado de Nusse y Hans 2017.

La actividad de Wnt está regulada por proteínas extracelulares que antagonizan el ligando. Un ejemplo es Notum, una carboxilesterasa que puede eliminar la modificación de palmitoleato en Wnt. Este palmitoleato, mencionado anteriormente, es esencial para la señalización y participa en la unión de Wnt a FZD. Otros antagonistas de Wnt incluyen proteínas de las familias Dickkopf (DKK) y Sclerostin/SOST.

El interruptor clave en la vía canónica Wnt es la proteína citoplasmática β -catenina. Su estabilidad está controlada por el complejo de destrucción (DC) (Fig 4). En este complejo, la proteína supresora de tumores Axin actúa como el andamio, interactuando con β -catenina, la proteína supresora de tumores APC y dos serina-treonina quinasas constitutivamente activas (CK1 α/δ y GSK3 α/β). La proteína APC contiene tres dominios de unión a la axina que intercalan entre una serie de repeticiones de 15 y 20 aminoácidos que se unen a β catenina.

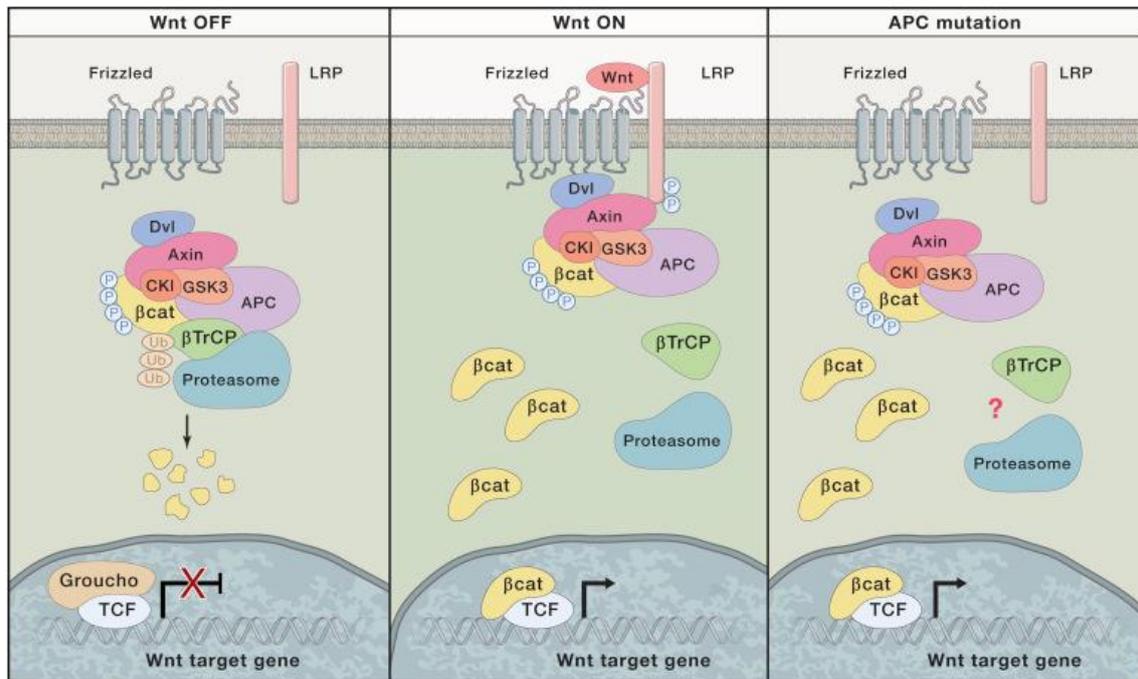


Fig. 4. Señalización Wnt en células. Tomado de Nusse y Hans 2017.

Cuando los receptores Fz/LRP no están unidos por ligandos, CK1 y GSK3 fosforilan secuencialmente β -catenina unidos a la axina en una serie de fracciones Ser/Thr N-terminales regularmente espaciadas: β -catenina es primero fosforilada por CK1 en Ser45, seguida de fosforilación GSK3 en los residuos Thr41, Ser37 y Ser33. El dominio “dragon” fosforilado actúa como un sitio de acoplamiento para la proteína E3 ligasa que contiene F-box β -TrCP induciendo la ubiquitinación y la posterior degradación proteasómica de β -catenina.

β -catenina juega un papel importante en los epitelios. Es un compañero de unión esencial para la cola citoplasmática de varias cadherinas, como la E-cadherina en las uniones de adhesión.

La señalización canónica Wnt conduce a una respuesta celular definida a través de la activación de β -catenina/TCF. Tras la activación de la vía Wnt, β -catenina se acumula en el citoplasma y el núcleo, donde involucra los factores de transcripción TCF unidos al DNA. En el estado Wnt “off”, los TCF interactúan con las proteínas de Groucho para mediar la represión transcripcional. En el estado Wnt “on”, la participación de β -catenina convierte transitoriamente TCF en un activador transcripcional. Una vez reclutada β -catenina para elementos promotores y potenciadores, activa la transcripción génica a través de su dominio de activación transcripcional C-terminal. Se une a modificadores de cromatina como CBP y Brg-1.

Los Wnt ejercen una amplia variedad de efectos sobre las células diana durante el desarrollo. En el folículo piloso, la señalización Wnt desempeña múltiples funciones en la biología de las células madre y los progenitores. El bloqueo de la señalización Wnt por sobreexpresión de Dkk elimina los folículos pilosos y otros apéndices de la piel, como la glándula mamaria. Utilizando estrategias de rastreo de linaje, se ha demostrado que Lgr5 marca las células en muchos órganos y tejidos, incluido el folículo piloso, estómago, páncreas, hígado, riñón, oído interno, papilas gustativas y glándula mamaria. De acuerdo con los enfoques de rastreo de linaje basados en Axin2-CreERT2 y otros genes han revelado la función de las células madre adultas sensibles a Wnt en la glándula mamaria, la protuberancia inactiva de los folículos pilosos telógenos, la uña, la región pericentral de los lóbulos hepáticos.

Existen muchas enfermedades genéticas degenerativas causadas por mutaciones en los componentes de señalización Wnt, como se muestra en la Fig. 5, ya sea a nivel de células somáticas o con un componente hereditario. Entre estos se encuentran casos genéticos en los que múltiples componentes diferentes de señalización Wnt están involucrados en la misma enfermedad, incluidas las anomalías en la densidad ósea, el desarrollo dental y la retina. (18)

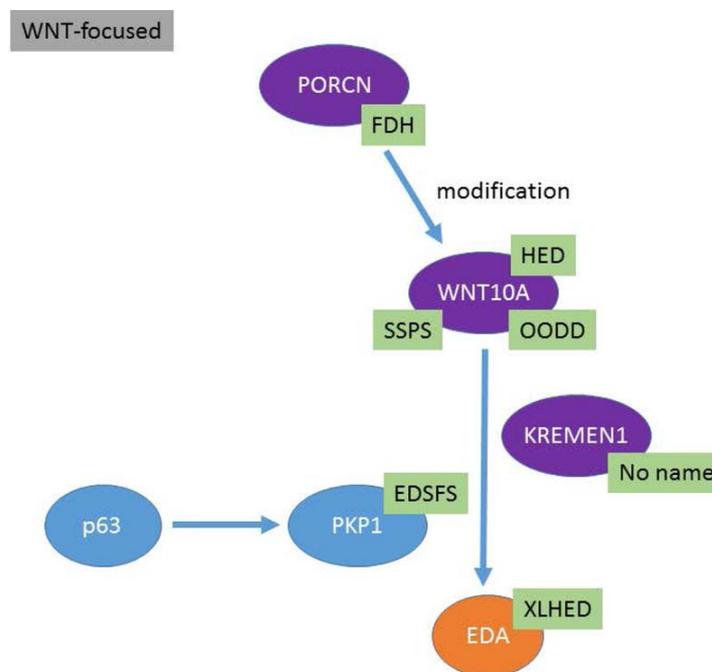


Fig. 5. Vía de señalización WNT. Tomado de Wright et al. 2019.

Receptor de ectodisplasina A / Ectodisplasina A y sus funciones

La ectodisplasina y sus receptores participan en múltiples vías de señalización entre las cuales se encuentra la vía Wnt/ β -catenina. De igual manera, el receptor para ectodisplasina tiene la capacidad de activar la vía de señalización Wnt/ β -catenina, y a su vez, esta vía es necesaria para la activación de la vía de señalización EDA/EDAR/NF- κ B, que se tratarán a continuación. De esta manera, se encuentran íntimamente relacionadas la vía Wnt con la ectodisplasina, así como con sus receptores.

El gen de la ectodisplasina A (*EDA*) pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), con locus en Xq12-q13.1; codifica para diferentes proteínas, condicionadas por variantes de empalme, dos de las cuales son: EDA-A1 (MIM#300451), de 391 aminoácidos, y EDA-A2 de 389 aminoácidos, que contienen un dominio de homología TNF. Las proteínas codificadas por *EDA* están relacionadas con la inducción de la formación de tejidos derivados del ectodermo.

EDA-A1 es producida como una proteína transmembrana trimérica tipo II. La ectodisplasina, que se muestra en la Fig. 6, tiene un dominio de colágeno corto y un dominio TNF en su región extracelular que sufre una escisión proteolítica mediada por Furina cerca del dominio de colágeno que lo libera de la superficie celular, una región del tallo de función no caracterizada, una secuencia corta cargada positivamente requerida para las interacciones con proteoglicanos de heparina-sulfato y un dominio de homología C-terminal TNF (THD) largo de residuos de aminoácidos responsables de la unión al receptor (21). Se une al receptor para EDA (EDAR), localizado en 2q11-q13 (MIM#604095), lo cual da lugar al reclutamiento de la proteína adaptadora del dominio de muerte asociado a EDAR intracelular (EDARADD), situado en 1q42-q43 (MIM#606603), y la subsecuente activación de la vía de señalización NF- κ B. Mutaciones en los genes *EDA*, *EDAR* y *EDARADD* pueden condicionar displasia ectodérmica hipohidrótica (HED), que afecta a 1 de cada 10,000-100,000 recién nacidos. (2).

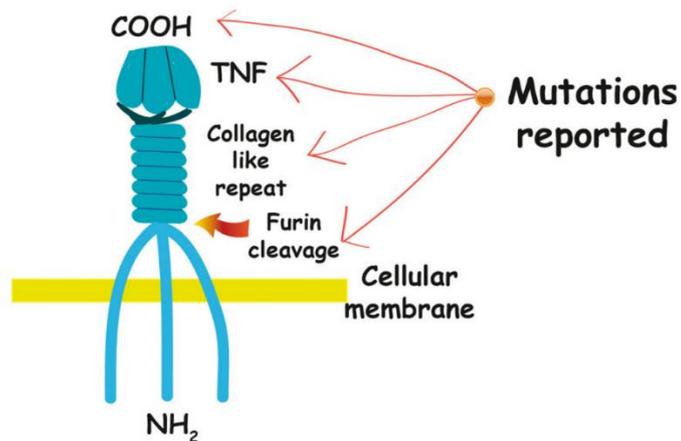


Fig. 6. Ectodisplasina. Tomado de Reyes Reali et al 2018.

Las mutaciones de *EDA* identificadas en pacientes con DEH comprenden regiones particulares de la proteína que resultan de gran importancia para su función. Algunos se encuentran al comienzo de la región del tallo. La segunda región es el sitio de escisión de consenso de Furina, este hecho demuestra la importancia de que la ectodisplasina debe liberarse a una forma soluble para estar activa. En tercer lugar, las mutaciones en la región del dominio de homología C-terminal TNF (THD) interfieren tanto con la formación del trímero como con la unión al receptor. Las mutaciones en el dominio del colágeno interfieren con la capacidad de mantener los trímeros EDA muy cerca, comprometiendo su capacidad para estimular la señalización de EDAR. Finalmente, el dominio de unión a proteoglicanos podría restringir la difusión de EDA en los tejidos una vez que se libera en forma soluble. (21).

Por su parte, EDA-A2 tiene un receptor diferente, EDA2R, también conocido como receptor de displasia ectodérmica ligado al cromosoma X (XEDAR). EDA-A2 también activa la vía de señalización NF- κ B. La proteína TRAF6 es reclutada por el complejo EDA-A2/EDA2R, y de esta forma participa en la activación del complejo I κ B quinasa (IKK), lo cual resulta necesario para la translocación de factores de transcripción NF- κ B en el núcleo. EDA-A2 juega un papel en el envejecimiento, se asocia en procesos de apoptosis, en tejidos adiposos, arteriales, cardiacos, pulmonares, músculo y piel.

La ectodisplasina y sus receptores participan en múltiples vías de señalización: Wnt/ β -catenina, la quinasa c-Jun N-terminal (JNK), la proteína morfogenética ósea (BMP)/Smad y las vías de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

La proteína EDAR tiene la capacidad de activar la vía de señalización Wnt/ β -catenina, y a su vez, esta vía es necesaria para la activación de la vía de señalización

EDA/EDAR/NF- κ B principalmente en células epiteliales, así como los eventos morfológicos que resultan necesarios para el desarrollo del folículo piloso.

Se ha reconocido que la regulación mediada por la vía EDA/EDAR/EDARADD de los genes diana es dependiente de la activación de la vía NF- κ B, aunque, como se muestra en la figura 7, se ha probado que EDA2R también puede activar las vías NF- κ B y JNK que resultan ser dependiente de EDA-A2. TRAF6, que interactúa con EDA-A2 para activar la vía NF- κ B, puede ser reclutada para ligar XEDAR y de esta manera participa en la activación del complejo IKK, y así, dar lugar a la translocación de factores de transcripción NF- κ B dentro del núcleo.

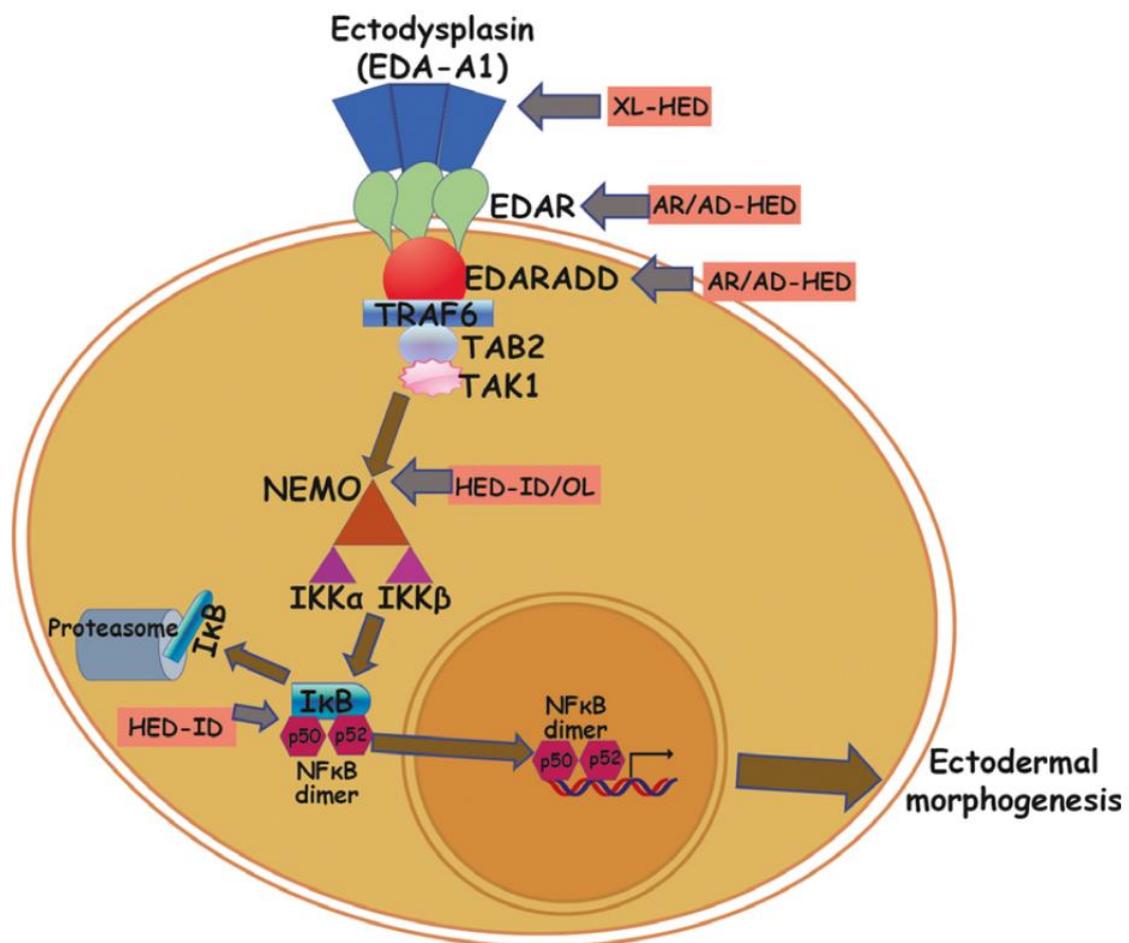


Fig. 7. Vía de señalización EDA, EDAR, EDARADD. Se señalan en los rectángulos rojos los fenotipos asociados y los patrones de herencia. Tomado de Reyes Realí et al 2018.

Las proteínas BMP2, BMP4 y BMP7 se expresan en células epiteliales de las piezas dentales tempranas y son reguladores clave de la morfogénesis dental. Se ha demostrado que EDA-A1 induce de manera significativa la expresión de Nkx2-3 en el piso faríngeo, en cavidad oral y en el ectodermo del arco branquial. BMP está involucrada en la formación de la punta del diente y en desarrollo de gérmenes dentales

debido a que regula la diferenciación celular y la proliferación en el nódulo del esmalte.
(2)

Vía de señalización TP63

La proteína P63, también conocida como Trp63 (proteína relacionada con la transformación 63) o TP63 (proteína tumoral 63), corresponde a un factor de transcripción, está directamente regulada por la vía Wnt/ β -catenina y es codificada por un gen, miembro de la familia p53/p63/p73.

Se han identificado varias isoformas de p63, y se ha encontrado su asociación en diversos procesos: especificación del linaje, el potencial proliferativo, la diferenciación, la muerte celular y la supervivencia, la respuesta al daño del DNA y el metabolismo.

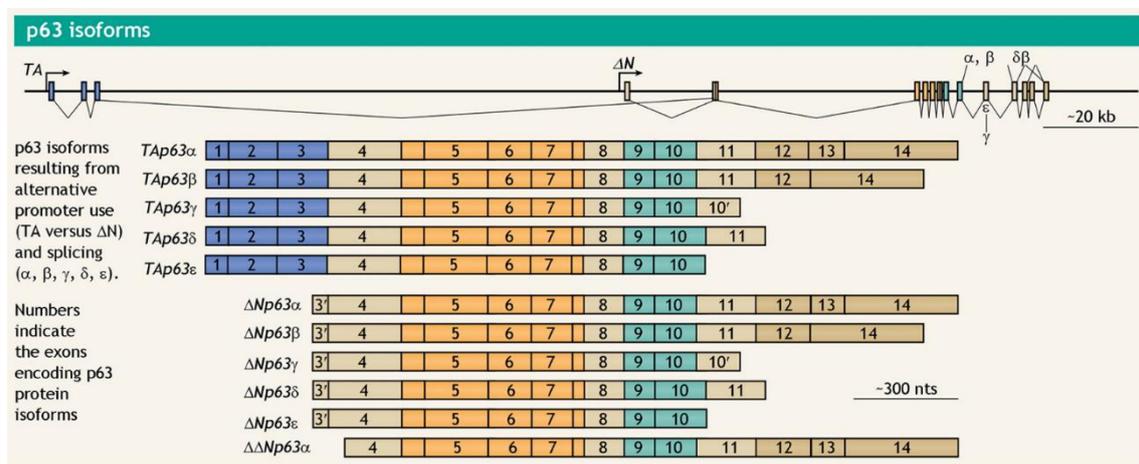


Fig. 8. Isoformas de TP63. Tomado de Fisher et al. 2020.

P63 juega un papel importante en el desarrollo epidérmico embrionario y en la morfogénesis, proliferación y diferenciación de queratinocitos epidérmicos; y es en este lugar en donde se lleva a cabo la transactivación de diversos genes diana, los cuales están asociados en procesos de gran importancia como son: la proliferación, diferenciación y adhesión celular. P63 también está involucrada en la modulación de la cromatina en los queratinocitos, mediante la regulación directa de factores moduladores de la cromatina, a partir de lo cual permite la exposición de ciertas regiones y de esta forma regular su expresión.

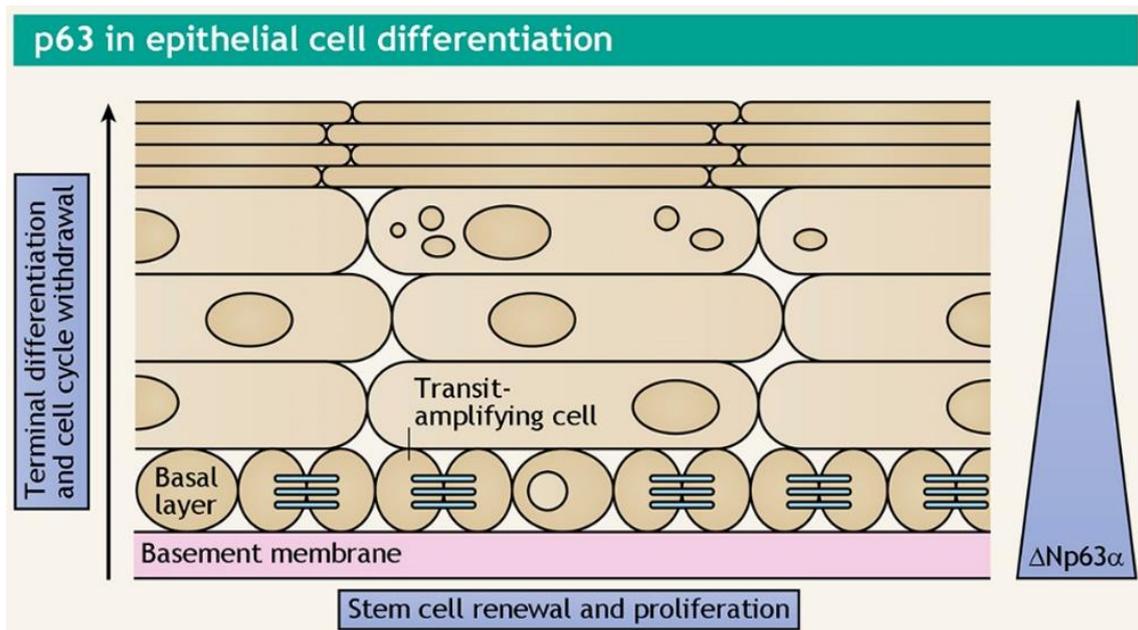


Fig. 9. p63 en la diferenciación epitelial. Tomado de Fisher et al. 2020.

Esta proteína posee diversos efectos que impactan en varias funciones celulares esenciales, y esta capacidad es debido a que se presenta en diferentes isoformas, por lo tanto, actúa en numerosas vías, lo que le permite llevar a cabo dichas funciones; de igual manera, existe un número igualmente grande de vías que regulan la expresión de p63.

El gen p63 posee 15 exones que abarcan 270 kb, y tiene una localización en 3q27. Codifica dos clases principales de isoformas que son generadas por promotores alternativos, las cuales corresponden a TAp63 y $\Delta Np63$.

Las transcripciones que codifican TAp63 contienen tres exones específicos de TA, los cuales son 1, 2 y 3. Codifican un dominio de transactivación N-terminal, homólogo al de p53. Un promotor alternativo dentro del intrón corriente abajo del exón 3 da como resultado transcripciones que codifican isoformas truncadas de $\Delta Np63$ que carece del dominio de transactivación N-terminal.

El empalme alternativo que ocurre en el extremo 3' del mRNA p63 genera múltiples variantes C-terminales (α , β , γ , δ y ϵ) tanto para TAp63 como para $\Delta Np63$. En el extremo C, la isoforma más larga es α , que contiene los exones 11-14. A nivel de proteína, la isoforma α contiene el dominio SAM, involucrado en las interacciones proteína-proteína y un dominio inhibidor de transactivación (TID). Las isoformas β y δ carecen del exón 13, y γ no tiene exones 11-14, sino que tiene un exón 10' específico del γ . La isoforma ϵ es generada por un codón de parada prematura localizado en el exón 10. Todas las isoformas contienen el dominio de unión a DNA y el dominio de oligomerización (OD).

Característicamente las isoformas TAp63 y Δ Np63 se expresan de manera diferente. Las variantes de TAp63 tienen expresión en tejido cardíaco, los testículos, los riñones, el timo, el cerebro y el cerebelo, mientras que las transcripciones de Δ Np63 se detectan predominantemente en epitelios, riñón, bazo y timo, pero no en el corazón, el hígado, los testículos o el cerebro.

En cuanto a la regulación de p63, se ha informado que las isoformas TAp63 se expresan en respuesta al daño al DNA u otras tensiones en el tejido epitelial, las neuronas y la línea germinal.

Por su parte, el receptor de tirosina quinasa receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede inducir la expresión de Δ Np63.

Como se mencionó anteriormente, P63 está directamente regulada por la vía Wnt/ β -catenina a través de la unión del factor de unión al potenciador linfóide 1 (Lef1) junto con la β -catenina entre los promotores TAp63 y Δ Np63.

Se ha informado que hay un elemento sensible a la β -catenina dentro del promotor proximal Δ Np63. También se ha demostrado que Wnt/ β -catenina activa el cofactor transcripcional *limb-bud and heart* (LBH). LBH aumenta la transcripción de Δ Np63 α en células epiteliales mamarias, al tiempo que regula a la baja la transcripción de TAp63 α , lo que lleva a un mayor potencial replicativo.

La vía de señalización de Hedgehog es una vía conservada evolutivamente, y transmite señales desde la membrana celular al núcleo. Está involucrada en el desarrollo embrionario y resulta crítica para la formación de la polaridad del organismo, así como para la cicatrización de heridas y el mantenimiento de células madre somáticas y células pluripotentes. P63 resulta un objetivo importante corriente abajo para esta vía.

La represión mediada por NF- κ B de p63 también tiene un papel en la diferenciación celular epitelial. La sobreexpresión de la subunidad p65 en las células epiteliales conduce a la inducción de la transición epitelial-mesenquimal (EMT) y la reducción de p63.

Entre los principales objetivos transcripcionales de p63 se encuentran: proteínas modificadoras de la cromatina, proteínas de superficie celular, proteínas implicadas en el metabolismo celular, proteínas implicadas en la regulación de las células musculares, IKK α , p21, señalización Hedgehog, Wnt, vía de señalización notch, proteínas morfogenéticas óseas (BMP).

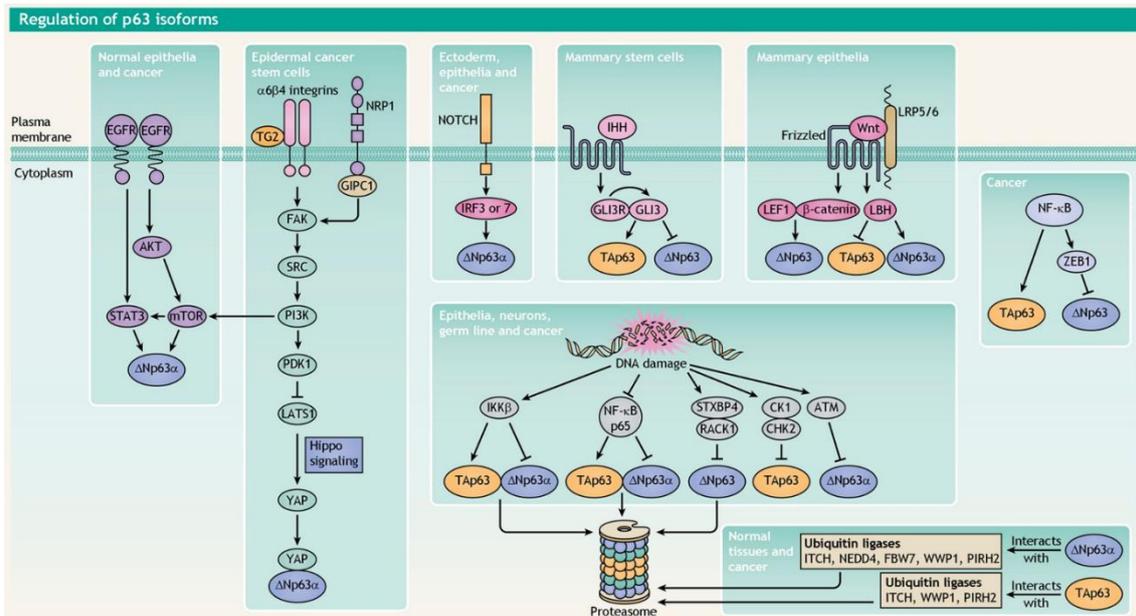


Fig. 10. Regulación de p63. Tomado de Fisher et al. 2020.

P63 está implicado en una serie de síndromes de enfermedad. Las mutaciones de la línea germinal de p63 se encuentran en humanos y causan seis enfermedades raras del desarrollo con un patrón de herencia autosómica dominante. Además de las mutaciones en p63 que causan enfermedad, los cambios en la expresión de p63 se asocian con numerosos tipos de cáncer.

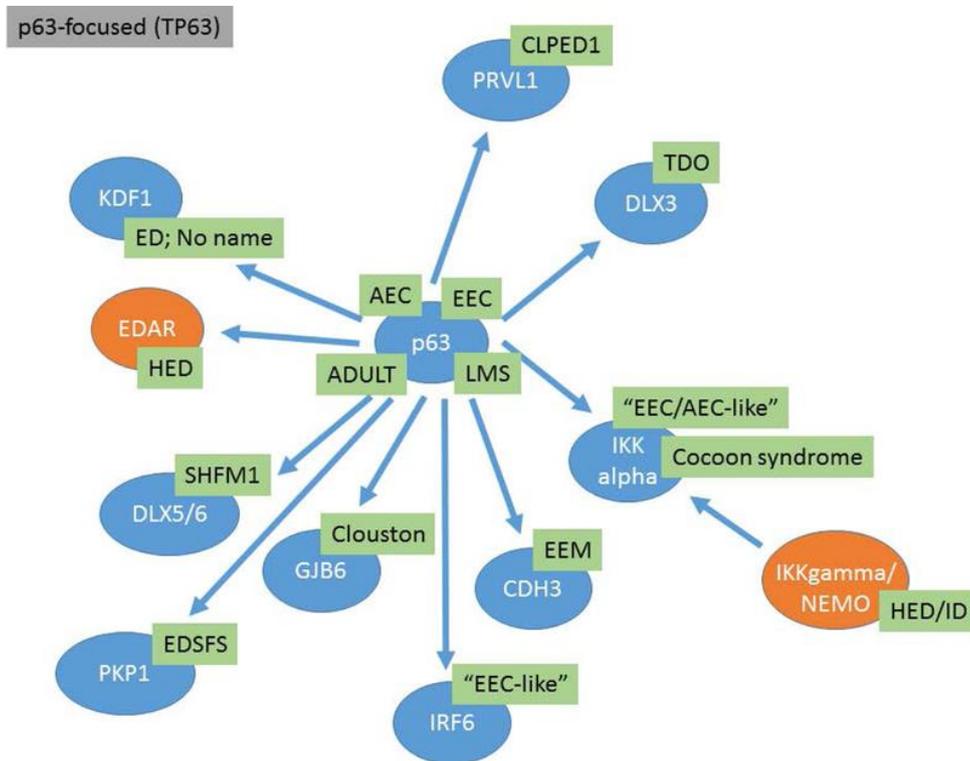


Fig. 11. Síndromes asociados a p63. Tomado de Wright et al. 2019.

El análisis de las principales vías de señalización relacionadas con el desarrollo de DE, nos muestra la complejidad y los múltiples genes implicados en las mismas, lo que justifica que, las displasias ectodérmicas presenten una amplia variabilidad fenotípica, entre los cuales pueden estar superpuestos con otras enfermedades. Debido a que se han descrito hasta 200 tipos, puede condicionar un diagnóstico erróneo. Desarrollo de pruebas de biología molecular, como la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma pueden ayudar a diagnosticar de forma correcta la enfermedad.

La detección prenatal de esta enfermedad, especialmente para el tipo DEH, en la cual se presenta una alteración en la termorregulación, que condiciona una tasa de mortalidad de hasta el 30 % durante el primer año, resulta de capital importancia. La probabilidad de muerte en el primer hijo es mayor debido a la falta de conocimiento de la familia sobre el paciente afectado. El diagnóstico prenatal de oligodoncia, hipodoncia y anodoncia, un fenotipo prominente en paciente con displasia ectodérmica, se puede realizar mediante ultrasonido dental entre las 20 y 24 semanas de gestación. El ultrasonido tridimensional también se puede utilizar para evaluar la hipoplasia mandibular, que se asocia con la oligodoncia. Para confirmar el estudio, es posible realizar el análisis molecular utilizando líquido de amniocentesis. El manejo de pacientes con displasia ectodérmica requiere un seguimiento multidisciplinario, incluidos: Dermatología, Pediatría, Estomatología, Genética Médica, etc. (19).

El sistema de clasificación más amplio que incorpore la etiología y vías moleculares en las que participa, en correlación con el fenotipo, ayudará a los médicos a establecer un diagnóstico integral de las DE. (27) A continuación, se presenta la clasificación con la que se cuenta hasta el momento, contiene la mayoría de las DE actualmente descritas, así como el gen involucrado y las vías moleculares en las que participa en correlación con las principales características clínicas asociadas al síndrome; también se puede advertir que en varios de los síndromes descritos no se ha podido determinar un gen o genes responsables de la enfermedad, lo que representa parte de la importancia de la presente investigación, que implica el estudio integral de pacientes con DE, en el cual se pretende establecer una correlación de los antecedentes y características físicas con el resultado del estudio molecular de los mismos.

Número OMIM	Nombre(s) del síndrome	Gen	Clúster	Características distintivas
200970	SÍNDROME DE ACKERMAN	??	??	Labio superior grueso, arco de cupido ausente, filtrum ancho, raíces molares piramidales, taurodontismo.

207780	DEFECTO DEL CAMPO ACRORENAL, DISPLASIA ECTODÉRMICA Y DIABETES LIPOATRÓFICA (AREDYLD)	??	??	Prognatismo, hipotricosis, diabetes lipoatrófica
103285	SÍNDROME ACTO- DERMATO-UNGUAL- LAGRIMAL-DENTAL (ADULT)	TP63	Vía p63	Obstrucción lagrimal, hipodoncia, dientes displásicos, hipoplasia mamaria, ectrodactilia, piel, uñas
203550	SÍNDROME DE ALOPECIA- CONTRACTURAS- ENANISMO Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL	??	??	Alopecia, retraso del crecimiento, alteración neural, displasia del esmalte, caries, afectación esquelética
104570	SÍNDROME AMELOONICOHIPOHIDRÓTICO	??	??	Alteraciones del esmalte, Dientes amarillo-marrones, erupción retardada dentición permanente, Dermatitis seborreica (cuero cabelludo), Hipohidrosis, Xerosis (glúteos, superficies extensoras de las extremidades), Uñas
106260	ANQUILOBLEFARON- DISPLASIA ECTODÉRMICA - LABIO/PALADAR HENDIDO	TP63	Vía p63	Erosiones del cuero cabelludo, pérdida auditiva conductiva, hipoplasia maxilar, atresia del conducto lagrimal, hipotricosis, anquiblefaron, labio/paladar hendido, hipodoncia, pezones supernumerarios, uñas, hiperqueratosis, hiperpigmentación, hipohidrosis
106990	ANONQUIA- ONICODISTROFIA CON BRAQUIDACTILIA TIPO B Y ECTRODACTILIA	??	??	Ectrodactilia, Metacarpianos ausentes/hipoplásicos, Falanges distales ausentes/hipoplásicas, uñas displásicas.
106750	ANONQUIA CON PIGMENTACIÓN EN REGIONES DE FLEXIÓN	??	??	Hiperpigmentación e hipopigmentación axilar e inguinal, uñas displásicas/ausentes, Piel seca de plantas y palmas de las manos
601701	ARTROGRIPOSIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA	??	??	Hipohidrosis, hiperqueratosis, tricondisplasia generalizada, descamación, manchas hiperocrómicas en las extremidades, uñas
129200	SÍNDROME BASAN	SMAR CAD 1	??	Erosiones congénitas, en la superficie dorsal y/o plantar de manos y pies, Debido a la falta de punzada epidérmica, pacientes carecen de huellas dactilares, Hiperqueratosis leve, Ausencia o reducción del número de glándulas sudoríparas, uñas displásicas.
119580	SÍNDROME BLEFAROQUEILODONTICO (BCDS)	CDH1	??	Clinodactilia, dientes cónicos, hipodoncia, dentición retardada (rara), distiquiasis, cabello escaso, hipoplasia o agenesia tiroidea (poco común), labio/paladar hendido, uñas.
112300	SÍNDROME DE BOOK (DISPLASIA)	??	??	Hipodoncia bicúspide, Hiperhidrosis (palmas y plantas de los pies), leucotriquia prematura (inicio 6-23 años)
211370	BRAQUIMETAPODIA- ANODONCIA- HIPOTRICOSIS- ALBINOIDISMO	??	??	Baja estatura, Anodoncia, Mama hipoplásica, Pezones hipoplásicos, Areola no pigmentada, Albinismo, Pelo fino, Vello púbico ausente, Vello axilar ausente.
211770	SÍNDROME DE CAHMR	??	??	Hipertricosis generalizada, espalda, hombros y cara, cataratas lamelares congénitas
605676	MIOCARDIOPATÍA DILATADA, CON PELO LANUDO Y QUERATODERMIA (DCWHK)	DSP	??	Queratodermia palmoplantar, hiperqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, pelo lanudo, uñas displásicas.
212835	ATAXIA CEREBELOS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA	??	??	Dientes faltantes, alopecia, hipotricosis.
214350	CHANDS	RIPK4	posible mente vía p63	Anquiblefaron, fositas en comisuras labiales, cabello rizado, uñas displásicas.

225060	SÍNDROME DE LABIO/PALADAR HENDIDO - DISPLASIA ECTODÉRMICA (CLPED1)	PVRL1	posible mente vía p63	Sindactilia cutánea, hiperqueratosis palmoplantar, hipotricosis progresiva, pelo corto y quebradizo, pestañas / cejas escasas, hipodoncia, anodoncia, microdoncia, labio/paladar hendidura, uñas displásicas.
129500	SÍNDROME DE CLOUSTON	GJB6	Clúster de estructura	Talla baja, cataratas, pestañas escasas, hiperhidrosis, hiperqueratosis palmoplantar, alopecia, uñas hipoplásicas
135900	SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS (CSS)	ARID1 B	??	Estatura baja, boca grande, bermellón de labio superior delgado, bermellón de labio inferior grueso, dentición retardada, cejas tupidas, cabello escaso del cuero cabelludo, hipertricosis, uñas displásicas.
106995	SÍNDROME DE COOKS	??	??	Filtrum corto, Paladar arqueado alto, Falanges distales ausentes / hipoplásicas de pies / manos, uñas displásicas.
122440	SÍNDROME CORNEO- DERMATO-ÓSEO	??	??	Baja estatura, hiperqueratosis palmoplantar, piel escamosa eritematosa, eritrodermia generalizada, caries dental temprana, braquidactilia.
218330	DISPLASIA CRANEOECTODÉRMICA 1 (CED1)	IFT122		Labio inferior evertido, paladar arqueado alto, posición dental anormal, dientes pequeños, displasia del esmalte, anodoncia, hipodoncia, cabello fino, cabello escaso, uñas displásicas.
124480	SORDERA CONGÉNITA Y ONICODISTROFIA AUTOSÓMICA DOMINANTE (DDOD)	ATP6V 1B2		Dientes coniformes, Agenesia dental selectiva, Braquidactilia, uñas displásicas.
220500	SÍNDROME DE SORDERA, ONICODISTROFIA, OSTEODISTROFIA, DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y CONVULSIONES (DOORS)	TBC1D 24		Microcefalia, labio inferior grueso y evertido, comisuras de la boca hacia abajo, paladar arqueado alto, uñas displásicas.
125050	SORDERA CON DISPLASIA ECTODÉRMICA ANHIDRÓTICA	??	??	Pérdida auditiva progresiva anhidrótica
221810	DERMATOOSTEÓLISIS DE TIPO KIRGUIZIANO	??	??	Oligodoncia, Artralgia, Ulceraciones cutáneas recurrentes (cara, tronco, extremidades), Fiebres recurrentes, uñas displásicas.
125640	DERMOODONTODISPLASIA	??	??	Tricodisplasia, Anomalías dentales, piel, uñas
223370	SÍNDROME DE DUBOWITZ	??	??	Microcefalia, dientes con erupción retardada, caries, dientes faltantes, eczema (cara y áreas de flexión), hoyuelo sacro, cabello escaso del cuero cabelludo, infecciones recurrentes.
604292	SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA Y LABIO/PALADAR HENDIDO 3	TP63	Vía p63	Blefarofimosis, labio paladar hendido, microdoncia, hipodoncia, sindactilia, hipoqueratosis, uñas displásicas, hipotricosis, agenesia dental, pezones hipoplásicos.
129810	ECTRODACTILIA Y DISPLASIA ECTODÉRMICA SIN LABIO/PALADAR HENDIDO	??	??	Ectrodactilia en miembros superiores e inferiores, hipotricosis.
129900	SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA Y LABIO/PALADAR HENDIDO 1 (EEC1)	??	??	Cejas / pestañas / cabello del cuero cabelludo escasos, agenesia dental, microdoncia, pezones hipoplásicos, piel clara, hiperqueratosis leve, cabello de color claro, deficiencia de hormona de crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrópico, diabetes insípida central, sindactilia, ectrodactilia, uñas displásicas.
224800	DISPLASIA ECTODÉRMICA Y SORDERA NEUROSENSORIAL	??	??	Contracturas del quinto dedo, hidrosis, escoliosis torácica
300301	DISPLASIA ECTODÉRMICA ANHIDRÓTICA, CON INMUNODEFICIENCIA, OSTEOPETROSIS Y LINFEDEMA (OLEDAID)	IKBKG	Vía EDAN FKappa B	Hipohidrosis, hipodoncia, hipotricosis, inmunodeficiencia, inflamación no infecciosa.

225280	DISPLASIA ECTODÉRMICA, ECTRODACTILIA Y SÍNDROME DE DISTROFIA MACULAR (EEMS)	<i>CDH3</i>	Vía p63	Cejas / pestañas / cabello del cuero cabelludo escasos, Dientes pequeños, agenesia selectiva de dientes, ectrodactilia, sindactilia, camptodactilia
305100	DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA 1, LIGADA AL CROMOSOMA X (XHED)	<i>EDA</i>	Vía EDA\N FKappa B	Hipohidrosis, hipotricosis, hipodoncia, piel lisa y seca, dismorfología craneofacial, pigmentación periorbitaria, glándulas/pezones mamarios hipoplásicos o ausentes, cabello fino y quebradizo, Intolerancia al calor, episodios de fiebre recurrentes, uñas displásicas.
602032	DISPLASIA ECTODÉRMICA 4, TIPO CABELLO/UÑAS (ECTD4)	<i>KRT85</i>		Cejas/pestañas ausentes, Alopecia, cabello quebradizo, Vello corporal ausente, uñas displásicas.
602401	DISPLASIA ECTODÉRMICA 8, TIPO CABELLO/DIENTE/UÑA (ECTD8)	<i>ECTD8</i>	??	Dientes displásicos, oligodoncia, pestañas/cejas/cabello del cuero cabelludo escaso o ausente, uñas displásicas
129490	DISPLASIA ECTODÉRMICA 10A, TIPO HIPOHIDRÓTICO/CABELLO/UÑA, AUTOSÓMICO DOMINANTE (ECTD10A)	<i>EDAR</i>	Vía EDA\N FKappa B	Hipohidrosis, hipotricosis, hipodoncia, piel suave y seca, dismorfología craneofacial, pigmentación periorbitaria, intolerancia al calor y la fiebre, uñas displásicas.
224900	DISPLASIA ECTODÉRMICA 10B, TIPO HIPOHIDRÓTICO/PELO/DIENTE, Autosómico Recesivo (ECTD10B)	<i>EDAR</i>	Vía EDA\N FKappa B	Hipohidrosis, hipotricosis, hipodoncia, piel lisa y seca, dismorfología craneofacial, pigmentación periorbitaria, intolerancia al calor, episodios de fiebre recurrente, cejas/pestañas escasas.
601375	DISPLASIA ECTODÉRMICA HIDRÓTICA, TIPO CHRISTIANSON-FOURIE	??	??	Pelo corto, delgado, escaso y claro del cuero cabelludo, Cejas ausentes, Pestañas cortas y escasas, Vello axilar y púbico escaso, uñas displásicas.
300291	DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA, CON INMUNODEFICIENCIA (HED-ID)	<i>IKBKG</i>	Vía EDA\N FKappa B	Incisivos laterales maxilares de forma cónica, inmunodeficiencia, incapacidad para sudar.
225040	DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA CON HIPOTIROIDISMO Y AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO	??	??	Enfermedad tiroidea, bocio ectópico en el gammagrama tiroideo de tecnecio 99, hipohidrotico, hipotiroidismo primario
225050	DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA, CON HIPOTIROIDISMO Y DISCINESIA CILIAR	??	??	Infecciones recurrentes, pelo/cejas del cuero cabelludo de repuesto, hipohidrotico, urticaria pigmentosa de piel y pigmentación mucosa, hipotiroidismo primario, uñas displásicas.
129510	DISPLASIA ECTODÉRMICA DE TIPO TRICO-ODONTO-ONQUIA	??	??	Hiperpigmentación irregular de la espalda, Hipoplasia dérmica lineal focal de la punta nasal, Hipotricosis, Hipodoncia, Amastia, Atelia.
613573	SÍNDROME DE DISPLASIA ECTODÉRMICA-SINDACTILIA 1 (EDSS1)	<i>PVRL4</i>	Vía p63	Dientes en forma de clavija, Coronas cónicas, Hipoplasia del esmalte, Dientes ampliamente espaciados, Sindactilia cutánea, Hiperqueratosis palmar, Glándulas sudoríparas reducidas o ausentes (en algunos pacientes), Cabello escaso del cuero cabelludo, Cabello grueso, Pili torti, Alopecia irregular, Pérdida de cabello, progresiva, Intolerancia al calor, uñas displásicas.
129550	DISPLASIA ECTODÉRMICA CON QUISTE SUPRARRENAL	??	??	Quiste suprarrenal, Alactia, Aplasia cutis verticis, Hipohidrosis, Erupción dental retardada, Anomalías dentales menores, Hipoplasia mamaria, Hipoplasia del pezón, uñas displásicas.
601345	DISPLASIA ECTODÉRMICA CON DIENTES NATALES, TIPO TURNPENNY	??	??	Estatura baja (percentil 5-10), macrocefalia relativa, cejas/pestañas delgadas y escasas, hipodoncia/oligodoncia (dientes secundarios), acantosis nigricans flexural (mujeres, infancia-adolescencia temprana), unidades pilosebáceas / glándulas sudoríparas hipoplásicas, cabello delgado y de crecimiento lento en el cuero cabelludo, pelo axilar escaso / vello púbico, descamado, agrietado, escamas cuticulares faltantes.
225500	SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD (EVC)	<i>EVC, EVC2</i>	??	Enanismo de extremidades cortas identificable al nacer, - Estatura adulta promedio, 109 a 152 cm, Labio hendido parcial, Defecto en la cresta alveolar,

				Dientes neonatales, Hipodoncia, Erupción retardada, Polidactilia postaxial, uñas displásicas
305600	HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (FDH)	PORCN	Vía WNT	Estatura baja, Microcefalia, leve, labio/pladar hendido, Hipodoncia, Oligodoncia, Hipoplasia del esmalte, Erupción retardada, Maloclusión, Incisivos con muescas, Pezones supernumerarios, Mama asimétrica, Hipoplasia del pezón, Hiperpigmentación lineal o reticular, Atrofia de la piel, Telangiectasia, Depósitos cutáneos localizados de grasa superficial, Papilomas arborescentes (axilas, área periumbilical, ano, vulva), Crestas epidérmicas hipoplásicas de la punta de los dedos, Cabello escaso, Cabello quebradizo, Alopecia irregular.
230740	SÍNDROME GAPO	ANTXR 1	??	Paladar arqueado alto, Micrognatia, Labios gruesos y llenos, Pseudoanodontia, hipoplasia mamaria, hipoplasia del pezón, pecho en forma de campana, venas prominentes del cuero cabelludo, piel gruesa y redundante, Quiste de inclusión epidérmica, Vello del cuero cabelludo presente al nacer, perdido en la primera infancia y nunca vuelve a crecer, Cejas / pestañas dispersas, Alopecia, Hipotricosis severa, Disfunción gonadal, uñas displásicas.
233500 ahora 612289	SÍNDROME DE GORLIN-CHAUDHRY-MOSS	SLC25 A24	??	Estatura baja, Boca pequeña, Lengua que sobresale, Labio superior delgado, Labio inferior sobresaliente, Paladar arqueado alto, Oligodoncia, Microdoncia, Línea del cabello posterior baja, Hipertrichosis, Pezones ampliamente espaciados, Pezones pequeños, Pezones ausentes, Piel arrugada, Translucidez dérmica, Grasa subcutánea reducida, Piel redundante, Pliegues palmares profundos, Uñas displásicas, Cabello grueso del cuero cabelludo, Cabello escaso del cuero cabelludo (el área parietal puede verse particularmente afectada), Patrón anormal del cabello del cuero cabelludo, Líneas del cabello anteriores y posteriores bajas, hipertrichosis (incluyendo cara, cuello, tronco y extremidades).
234100	SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF (HHS)	??	??	Paladar estrecho, Paladar arqueado alto, Microstomía, Labios delgados, Labio inferior evertido, Dientes neonatales, Agenesia dental selectiva, Maloclusión, Persistencia de dientes neonatales, Dientes supernumerarios, Atrofia de la piel (sobre la nariz y las áreas suturales del cuero cabelludo), Telangiectasias, Xerosis, Cabello delgado y claro, Hipotricosis.
234580	PÉRDIDA DE AUDICIÓN, NEUROSENSORIAL, CON HIPOPLASIA DEL ESMALTE Y DEFECTOS UNGUEALES	PEX1	??	Amelogénesis imperfecta (dientes secundarios), uñas displásicas.
135400	HIPERTRICHOSIS CONGÉNITA GENERALIZADA, CON O SIN HIPERPLASIA GINGIVAL (HTC3)	ABACA 5	??	Folículo piloso medulado y pigmentado, Folículos pilosos penetran profundamente en la dermis, Folículos gruesos, Tallos de cabello alargados, Hipertrichosis, Hirsutismo.
601553	HIPOTRICOSIS CONGÉNITA CON DISTROFIA MACULAR JUVENIL (HJMD)	CDH3	Vía p63	Hipotricosis congénita, cuentas fusiformes del tallo del cabello, Pili torti
308300	INCONTINENTIA PEGMENTI (IP)	IKBKG	Vía EDANFKappa B	Estatura baja, Hipodoncia, Erupción retardada, Formas cónicas, Cúspides accesorias, (ETAPA 1 - eritema cutáneo, vesículas, pústulas, Inicio del período nacimiento-recién nacido, Afecta extremidades y tronco, Ocurre en distribución lineal) (ETAPA 2 - Pápulas cutáneas, lesiones verrugosas, hiperqueratosis, Afecta extremidades distales y cuero cabelludo) (ETAPA 3 - Hiperpigmentación de la piel, Afecta principalmente el tronco, Sigue las líneas de Blaschko, Rayas y verticilos, Se desvanece en la adolescencia) -(ETAPA 4 - palidez de la piel, atrofia y cicatrización, Más evidente en la parte inferior de las piernas) Atrofia, alopecia irregular (vértice) Cabello delgado, delgado, grueso, escaso, uñas
243800	SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD (JBS)	UBR1	??	Estatura baja, Dientes caducifolios hipoplásicos, Dientes permanentes ausentes, Pezones pequeños,

				Areolas ausentes, Manchas de café con leche, Aplasia cutis congénita del cuero cabelludo, Pliegue palmar transverso, pelo escaso del cuero cabelludo, Barrido frontal hacia arriba, Extensión de la línea lateral del cabello en la frente, Hipotiroidismo (30% pacientes), Diabetes mellitus
147770	SÍNDROME NEUROECTODÉRMICO DE JOHNSON	??	??	Baja estatura, Alopecia, Cabello escaso, Microcefalia, Paladar hendido, Tendencia a la caries dental, Hipohidrosis, Múltiples manchas troncales café-au-lait, Hipogonadismo hipogonadotrópico
148210	SÍNDROME DE QUERATITIS-ICTIOSIS SORDERA, AUTOSÓMICO DOMINANTE	<i>GJB2</i>	Clúster de estructura	Hipohidrosis, hiperqueratosis cejas escasas, contracturas codo-rodilla, carcinoma de células escamosas, lengua escrotal, leucoplasia oral, eritroqueratosis congénita, ictiosis lamelar leve, disminución de la sudoración, uñas displásicas.
242150	QUERATITIS-ICTIOSIS-SORDERA SÍNDROME AUTOSÓMICO RECESIVO	??	??	Baja estatura, Ictiosis, uñas, Alopecia
226750	SÍNDROME DE KOHLSCHUTTER-TONZ (KTZS)	<i>ROGDI</i>	??	Amelogénesis imperfecta, tipo hipocalcificado (dientes primarios y secundarios), Hipoplasia del esmalte dental.
149730	SÍNDROME LACRIMO-AURICULO-DENTO-DIGITAL	<i>FGFR3; FGF10; FGFR2</i>		Ausencia del conducto de Stensen / glándula parótida, Boca seca, Candidiasis oral, Hipodoncia, Incisivos en forma de clavija, Hipoplasia del esmalte, Erupción retardada de los dientes primarios, Caries dental, grave, Polidactilia preaxial
603543	SÍNDROME LIMBO-MAMARIO (LMS)	<i>TP63</i>	Vía p63	Paladar hendido, úvula bifida, hipodoncia, senos/pezones aplásicos/hipoplásicos, camptodactilia, sindactilia, ectrodactilia, hipohidrosis, uñas displásicas.
158310	HISPLASIA MUCOEPITELIAL HEREDITARIA (HMD)	??	??	Encía roja, Paladar duro rojo, Lengua roja robusta, Lengua profundamente fisurada, Piel seca y áspera, Lesiones mucosas que afectan a todas las regiones (es decir, oral, nasal, vaginal, anal, vejiga, regiones conjuntivales) Mucosa roja, Intertrigo perineal, Placas psoriasiformes, Queratosis folicular, Pápulas foliculares, Cabello escaso, Pelo grueso, Alopecia no cicatricial, uñas displásicas.
161000	SÍNDROME DE NAEGELI	<i>KRT14</i>	Clúster de estructura	Pérdida prematura de dientes, Dientes con tendencia a caries, Decoloración amarilla, Hiperpigmentación reticulada (periocular, perioral, tórax, cuello, abdomen), Hipohidrosis, Huellas dactilares ausentes, Queratodermia palmoplantar, Queratosis punteada múltiple y pequeña (palmas y plantas de los pies), intolerancia al calor, uñas displásicas.
164200	DISPLASIA OCULO-DENTO-DIGITAL (ODDD)	<i>GJA1</i>	Clúster de estructura	Microcefalia, Labio / paladar hendido, Crestas alveolares anchas, Hipoplasia del esmalte, Agenesia dental selectiva, Microdoncia, Pérdida prematura de dientes, Caries dental, Taurodontismo, Cabello fino y seco, Cabello escaso y de crecimiento lento, uñas displásicas.
257850	DISPLASIA OCULO-DENTO-DIGITAL AUTOSÓMICA RECESIVA	<i>GJA1</i>	Clúster de estructura	Baja estatura, Boca pequeña, labios delgados, Erupción dental retardada, Dientes hipoplásicos, Maloclusión, Incisivos superiores prominentes, Apiñamiento dental, Cabello fino escaso, Niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF1 147440), Respuesta anormal de la hormona del crecimiento (139250) al estímulo
257960	OCULOTRICODISPLASIA (OTD)	??	??	Dientes pequeños y puntiagudos, ampliamente espaciados, Dientes faltantes, Dientes con tendencia a caries, Tricodisplasia, Hipotricosis generalizada, pelo escaso, vello axilar y púbico escaso, Piel seca, Piel descamada, Retinitis pigmentosa, Pestañas escasas.
257980	DISPLASIA ODONTO-ONICO-DERMAL (OODD)	<i>WNT1 OA</i>	Vía WNT	Cejas escasas, hipodoncia severa, lengua lisa, hiperhidrosis, hiperqueratosis, uñas displásicas, cejas escasas, eritema palmar, queratosis pilaris, queratodermia (palmas y plantas de los pies), el cabello está ausente al nacer, Cabello seco, Cabello delgado, uñas displásicas.

601957	SÍNDROME ODONTO-TRICO-UNGUAL-DIGITAL-PALMAR	??	??	Labios gruesos y gruesos, dientes natales, maloclusión, tricodistrofia, cabello frágil similar a la paja, Diámetro irregular del tallo del cabello con hipopigmentación y tendencia a la fractura (microscopía de luz)
601319	DISPLASIA ONDONTOMICRONÍQUIA	??	??	Erupción precoz y desprendimiento de dientes deciduos, Erupción precoz de dientes secundarios, Raíces de dientes romboidales cortos, uñas displásicas.
258360	ONICOTRICODISPLASIA Y NEUTROPENIA	??	??	Vello de la cabeza ausente al nacer, Cabello corto, Cabello seco sin brillo, Cabello rizado, Sin vello axilar, Vello púbico escaso, Pestañas rizadas cortas, Infecciones recurrentes, uñas displásicas
167200	PAQUINIQUIA CONGENITA 1 (PC1)	<i>KRT16</i>	Clúster de estructura	Leucoqueratosis oral, hiperqueratosis palmoplantar - Hiperqueratosis folicular, uñas.
167210	PAQUINIQUIA CONGENITA 2 (PC2)	<i>KRT17</i>	Clúster de estructura	Cejas dispersas, Dientes neonatales, Hiperqueratosis palmoplantar, Hiperhidrosis palmoplantar, Quistes epidermoides, Foliculitis (espalda, axila, región púbica), Cabello seco y escaso del cuero cabelludo, Cejas ausentes/escasas, uñas displásicas.
261990	PILI TORTI Y RETRASO EN EL DESARROLLO	??	??	Retraso en el crecimiento y el desarrollo, pequeños rizos apretados y fragilidad con tallos de cabello cortos y rotos
262020	DISPLASIA PILODENTAL CON ERRORES REFRACTIVOS	??	??	Hipodoncia, Dientes de forma anormal, Forma de corona cónica, Hiperqueratosis folicular (tronco y extremidades), Hiperpigmentación reticular (cuello), Sudoración normal, Cabello escaso, delgado y quebradizo del cuero cabelludo, Pili annulati
262190	HIPERPLASIA PINEAL, DIABETES MELLITUS RESISTENTE A LA INSULINA Y ANOMALÍAS SOMÁTICAS	<i>INSR</i>		Baja estatura, Lengua grande, fisurada, Hipoplasia gingival, Paladar arqueado alto, Displasia dental, Erupción prematura de los dientes, Acanthosis nigricans, Piel seca, Piel liquenificada, Uñas, Hipertrichosis, Diabetes mellitus resistente a la insulina, Cetoacidosis diabética, Secreción alterada de melatonina, Pubertad precoz
175500	POLIPOSIS, PIGMENTACIÓN DE LA PIEL, ALOPECIA Y CAMBIOS EN LAS UÑAS	??	??	Xerostomía, Glositis, Disminución del sentido del gusto, Hiperpigmentación de la piel, Uñas, Alopecia
263650	SÍNDROME DE PTERIGIÓN POPLÍTEO, TIPO LETAL	<i>RIPK4</i>	posible mente vía p63	Maxilar hipoplásico, Mandíbula hipoplásica, Hendidura facial, Labio paladar/hendido, Bandas filiformes entre la mandíbula y el maxilar, Pezones asimétricos, Pezones muy espaciados, Pterigión poplíteo, bilateral, pterigión axilar, bilateral, pterigión inguinal, bilateral, Pterigión del codo, bilateral, Pterigión de muñeca, bilateral, Marcas de piel en el pecho, palmas, genitales, Uñas, Alopecia totalis, Cejas ausentes.
265800	PICNODISOSTOSIS (PKND)	<i>CTSK</i>		Baja estatura, Paladar estrecho, Erupción retardada de dientes deciduos, Persistencia de dientes deciduos, Erupción retardada de dientes permanentes, Hipodoncia, Caries, Piel arrugada sobre dorso de dedos, uñas displásicas.
129400	SÍNDROME DE RAPP-HODGKIN (RHS)	<i>TP63</i>	Vía p63	Talla baja, hipoplasia maxilar, pérdida de audición, boca pequeña, labio/paladar hendido, hipodoncia, sindactilia, piel delgada, hipohidrosis, úvula hendida, incompetencia velofaríngea, hipodoncia, dientes cónicos pequeños, disminución del número de poros sudorosos, hipohidrosis, escaso, pelo fino, Pili canaliculi, alopecia progresiva, Ausencia lateral de un tercio de la ceja
225000	SÍNDROME DE ROSSELLI-GULIENETTI	??	??	Pestañas/cejas escasas, labio leporino/paladar hendido, hipodoncia, anodoncia, microdoncia, sindactilia, hiperqueratosis palmoplantar, hipohidrosis puede estar presente, hipotrichosis progresiva, escasa, cabello anormal, uñas displásicas.

181270	SÍNDROME CUERO CABELLUDO-OREJA-PEZÓN (SENS)	<i>KCTD1</i>	posible vía WNT	Dientes secundarios ampliamente espaciados/faltantes, Pezones ausentes/rudimentarios (atelia/hipotelia), Aplasia mamaria, Fallo del agrandamiento de los senos y la lactancia con el embarazo, Sindactilia parcial del tercer y cuarto dedo, Sindactilia cutánea completa del segundo y tercer dedo del pie, Aplasia cutis congénita del cuero cabelludo, Elevado, firme, nódulos posteriores del cuero cabelludo sin pelo, Secreción apocrina axilar reducida, Vello axilar reducido y/o vello púbico, Cabello lanudo, cabello fino, uñas displásicas.
269150	SÍNDROME DE RETRACCIÓN DE LA CARA MEDIA DE SCHINZEL-GIEDION (SGS)	<i>SETBP1</i>	??	Deficiencia de crecimiento postnatal, Macroglosia, Primeras costillas y pezones hipoplásicos, Hipertrichosis, Hemangioma facial, Crestas dérmicas hipoplásicas, Pliegues palmares transversales, uñas displásicas.
224750	SÍNDROME DE SCHOPF-SCHULZ-PASSARGE (SSPS)	<i>WNT10A</i>	Vía WNT	Facies similares a las aves, hipodondia, uñas displásicas, hipotricosis, queratodermia palmoplantar, quistes del margen palpebral (hidrocistoma apocrino), poroma ecrino.
606156	SÍNDROME DE SENER	??	??	Boca ancha, Paladar arqueado alto, Dientes neonatales, Erupción retardada de los dientes secundarios, Hipodondia
272980	DIENTES, AUSENCIA CONGÉNITA DE, CON TAURODONCIA Y PELO ESCASO	??	??	Fóvea palatina profunda, Taurodoncia, Oligodondia, pelo escaso
273400	DEFICIENCIAS TETRAMÉLICAS, DISPLASIA ECTODÉRMICA, PABELLONES AURICULARES DISPLÁSICOS Y OTRAS ANOMALÍAS	??	??	Agrandamiento de la tiroides, hipogonadismo, hipotricosis, labio hendido, pezones y areolas hipoplásicas, uñas displásicas.
188150	DEFORMIDAD DEL PULGAR Y ALOPECIA	??	??	Pulgares hipoplásicos, Incisivo superior central único, Alopecia, Baja estatura, Aumento de la pigmentación de la ingle con hipopigmentación en gotas de lluvia
601453	DISPLASIA TRICODENTAL	??	??	Microcefalia, limítrofe (percentil 3), hipodondia, dientes en forma de clavija, cabello quebradizo, pelo escaso, fino, cabello de crecimiento lento, escala cuticular ausente, tallo cuticular estrecho, fase anágena corta del ciclo del cabello.
190320	SÍNDROME TRICO-DENTO-OSEO (TDO)	<i>DLX3</i>	Vía p63	Dolicocefalia, Esmalte fino, Dientes pequeños y ampliamente espaciados, Fosas dentales, Taurodontismo, Abscesos periapicales, Cabello rizado, El cabello tiende a alisarse en la 2ª-3ª década, uñas displásicas.
275450	DISPLASIA TRICO-ODONTO-ONQUIAL CON DEFICIENCIA ÓSEA	??	??	Uñas, Pezones supernumerarios, Nevus pigmentosus, Hipotricosis severa, Deficiencia ósea frontoparietal, Hipoplasia del esmalte, Anodondia secundaria
190350	SÍNDROME TRIQUINOFANALFABÁNGICO O TIPO I (TRPS1)	<i>TRPS1</i>	??	Estatura baja, Paladar estrecho, Labio superior delgado, Dientes pequeños, Dientes con tendencia a caries, Maloclusión dental, Erupción de dientes retrasados, Infecciones respiratorias recurrentes, Cabello delgado y escaso, Cabello de crecimiento lento, Cejas delgadas (lateralmente), uñas displásicas.
150230	SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO TIPO II (TRPS2)	<i>TRPS2, LGCR, LGS</i>	??	Microcefalia, Epítesis en forma de cono de falanges, Sindactilia, Piel redundante en la infancia, Uñas displásicas, Cabello escaso del cuero cabelludo
190351	SÍNDROME TRICORINOFALÁNGICO TIPO III (TRPS3)	<i>TRPS1</i>	??	Estatura baja, Labio superior delgado, Dientes apiñados, Dientes supernumerarios, Cabello escaso, Ceja lateralmente escasa
181450	SÍNDROME CUBITAL-MAMARIO (UMS)	<i>TBX3</i>	??	Retraso en el crecimiento, Obesidad, Cejas laterales escasas, Caninos superiores ectópicos, Hipodondia, Escápula hipoplásica, Clavícula hipoplásica, Hipoplasia mamaria, Hipoplasia del pezón, Pezones invertidos, Hipoplasia de la glándula apocrina axilar, Vello axilar escaso, Hipoplasia hipofisaria anterior, Tallo hipofisario delgado, Hipófisis posterior ectópica

191482	CABELLO NO PEINABLE, DISTROFIA PIGMENTARIA DE LA RETINA, ANOMALÍAS DENTALES Y BRAQUIDACTILIA	??	??	Oligodoncia, Microdoncia, Dientes supernumerarios, Braquidactilia, Pelo en barrido, Pili canaliculi, Pili trianguli
193530	DISOSTOSIS ACROFACIAL DE WEYERS (WAD)	<i>EVC, EVC2</i>	??	Estatura baja, Frenula múltiple, Incisivo central único, Dientes cónicos (dientes permanentes), Incisivos irregulares, pequeños o ausentes, Polidactilia postaxial, Clinodactilia del quinto dedo, Braquidactilia leve, uñas displásicas.
194050	SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN (WBS)	<i>WBS, WMS, WS, DEL7q 11, C7DEL q11</i>	??	Estatura baja, Labios gruesos, Hipodoncia, Microdoncia, Disminución de la rigidez de la piel, Estiramiento más fácil, Piel suave, Aumento de las arrugas, Cicatrices anormales, Menos presión requerida para levantar la piel, Tiempo de retracción más largo después del estiramiento, Disminución de la viscoelasticidad, Envejecimiento prematuro, leve, leucotriquia prematura, uñas, Hipercalcemia, Intolerancia a la glucosa, Diabetes mellitus, Pubertad de inicio temprano (menarquia aproximadamente 2 años antes), Hipotiroidismo subclínico.
189500	SÍNDROME DE WITKOP	<i>MSX1</i>	Vía WNT	Eversión labial, Dientes primarios normales a pequeños, Ausencia parcial a total de dientes permanentes, uñas displásicas.
278200	CABELLO LANUDO, HIPOTRICOSIS, LABIO INFERIOR EVERTIDO Y PABELLONES AURICULARES ANTEVERTIDOS.	??	??	Pelo lanudo, Hipotricosis, Labio inferior evertido, pabellones auriculares antevertidos.

Tabla. Clasificación de DE. Tomada de (27).

El manejo de las displasias ectodérmicas implica acciones médicas generales, como evitar el sobrecalentamiento al humedecer la piel varias veces al día, la aplicación de algunos productos para el cuidado de la piel como cremas hidratantes, que resultan útiles para el tratamiento del eccema, las erupciones cutáneas y para la piel seca. Las anomalías dentales pueden corregirse mediante tratamiento protésico. (21) Ciertos tipos de DE, requerirán intervenciones quirúrgicas dirigidas a la corrección o mejoramiento funcional de alteraciones como sindactilia, ectrodactilia. El tratamiento ortopédico también suele ser parte del manejo integral en aquellos tipos de DE que se acompañen de alteraciones óseas. En general, el seguimiento está dirigido a las manifestaciones clínicas que se presentes. Aunque, recientemente se informa de tratamiento dirigido, de aplicación vía líquido amniótico, que consiste en terapia de reemplazo de proteínas para corregir XLHED, el tipo de displasia ectodérmica más común, mostrando resultados ampliamente favorables (24); lo cual refuerza la importancia de la identificación y clasificación de las DE.

Antecedentes

La Displasia ectodérmica (DE) pudo haber sido registrada desde 1792 por Danz, de acuerdo con reportes de pacientes con ausencia de pelo y dientes que realiza este autor. En 1838, Wedderburn documentó la displasia ectodérmica en una carta a Charles Darwin, en la que 10 miembros de una familia hindú del sexo masculino resultan afectados. Darwin, En 1875 publica lo compartido por Weddernhorn, y describe el caso: tratándose de una familia hindú, en la que 10 hombres, en el transcurso de cuatro generaciones, presentaban mandíbulas únicamente con cuatro dientes incisivos pequeños y frágiles y ocho molares posteriores, también presentaban muy poco pelo de manera generalizada, y presentan calvicie a temprana edad; sufrían durante el clima caluroso debido principalmente a la extrema sequedad de la piel, llamó la atención que ninguna de las hijas resultó afectada, aunque los hijos varones de ellas, si resultaban afectados, así también, se informa que ninguno de los hijos con la enfermedad, la transmitían a sus hijos varones, lo que resulta muy sugerente de tratarse de Displasia ectodérmica hipohidrótica con un patrón de herencia ligado a X. (9). En 1848, Thurnam informa sobre 2 casos de DE con un fenotipo hipohidrótico. Guilford y Hutchinson en 1883 y 1886 respectivamente, informan casos similares a los reportados por Thurnam. En 1929, Weech introduce el término de displasia ectodérmica hereditario, también sugiere el término anhidrótico para los casos en que las personas presentan una incapacidad para transpirar. Felsher, en 1944, cambió el adjetivo anhidrótico a hipohidrótico, debido a que las personas con forma hipohidrótica, reportadas por él, no estaban totalmente desprovistas de glándulas sudoríparas. (3).

Freire-Maia, en 1970, describió 117 posibles variedades de displasia ectodérmica, las cuales involucran todos los modos de herencia mendelianos posibles. Por lo cual, redefinió a las displasias ectodérmicas como trastornos del desarrollo, con un origen embriológico, que resulta en alteraciones del ectodermo, y por lo tanto, tejidos y estructuras derivadas del mismo. (25)

La Fundación Nacional para las Displasias Ectodérmicas (NFED) llevan a cabo una serie de conferencias en las que logran reunir a miembros de disciplinas interesadas, las cuales son presididas por el Dr. Carlos Salinas en Charleston, Carolina del Sur, en 2008 y 2012, de las cuales se publicaron actas en el American Journal of Medical Genetics. En 2017 se establece una redefinición de las DE, que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Salud en Bethesda, Maryland; en la cual se integra un enfoque de clasificación que incorporaría fenotipo, herencia y etiología molecular, incluida la vía de

desarrollo o el ensamblaje estructural para organizar y agrupar las condiciones de las Displasias ectodérmicas; mismo que se encuentra vigente hasta la fecha (27).

Schneider et al, publican en The New England Journal of Medicina en 2018, el caso de dos pacientes tratados, con el que representa el primer tratamiento específico para un tipo de DE. El tratamiento que utilizaron fue Fc-EDA, que es una proteína de fusión recombinante que consiste en el dominio de unión al receptor de EDA, a partir de la evidencia de que, administrado durante periodo embrionario vía líquido amniótico, previene el desarrollo de la Displasia Ectodérmica Hipohidrótica ligada a X (XLHED), que representa el tipo de displasia ectodérmica más común. (24)

Martínez Romero et al, publicó en 2019 una cohorte de 72 pacientes españoles afectados por Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH) o Agenesia dental no sindrómica (NSTA), en la que buscaron establecer la prevalencia de variantes alélicas de los cuatro genes asociados, que consideraron, de mayor frecuencia (EDA, EDAR, EDARADD y WNT10A), y llevaron a cabo su estudio con secuenciación de Sanger y MLPA (Amplificación Múltiple dependiente de ligación de sondas). En el que concluyeron que los 4 genes que estudiaron representaron el 70.8 % de la base molecular, con un rendimiento de 74.6 % en DEH y 44.4 % para NSTA. Representó el único estudio molecular realizado hasta ese año en población española con DE. (13).

En México existe un interés creciente en el estudio de las DE, en 2017 Monroy-Jaramillo et al, reportan el espectro mutacional de los genes EDA y EDAR en una cohorte de pacientes mestizos mexicanos con DEH, el estudio incluyó a 17 hombres y una mujer, de 17 familias, en los que se realizó un análisis con MLPA dirigida para el estudio de los genes EDA, EDAR, EDARAD y WNT10A, y secuenciación Sanger para EDA, así también se realizó secuenciación para EDAR y EDARAD en casos que resultaron negativos para EDA. Concluyen una alta prevalencia de XLHED, en los que se informa una penetrancia incompleta o expresión variable en mujeres portadoras, en un caso se demuestra efecto de lyonización, en dos pacientes se identificaron mutaciones de novo. Y resaltan la relevancia del análisis molecular para el asesoramiento genético. (14)

Planteamiento del problema

Debido a la amplia variabilidad clínica de las DE, algunos tipos pueden estar sub-diagnosticados por lo que con este estudio se propone evaluar el espectro mutacional de los diversos genes que participan en las vías de señalización que intervienen en el desarrollo de estructuras derivadas del ectodermo para confirmar el diagnóstico de DE, por lo que proponemos el siguiente planteamiento:

¿Identificar el espectro mutacional de los diversos genes involucrados en el desarrollo de estructuras derivadas del ectodermo, ayuda a evitar el sub-diagnóstico de la enfermedad?

Justificación

Debido a la dificultad que representa llegar a un diagnóstico definitivo de DE para proporcionar un asesoramiento genético adecuado, tomando en cuenta la amplia variabilidad fenotípica, el hecho de que se comparten signos y síntomas entre los diferentes tipos de DE, nos propusimos realizar el proyecto.

Actualmente, la definición adecuada para la inclusión de una enfermedad como perteneciente al grupo de las displasias ectodérmicas no considera a todos los derivados del ectodermo y con frecuencia se limita a afecciones que afectan la piel y la mucosa y/o sus apéndices. Actualmente, las displasias ectodérmicas se consideran condiciones raras, sin embargo, esto podría cambiar si se aplican herramientas de última generación como la secuenciación masiva en paralelo, lo cual podría incrementar la detección de estos padecimientos, especialmente en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos para su diagnóstico. A pesar de las clasificaciones existentes en la actualidad para el diagnóstico adecuado de displasias ectodérmicas, podría ser suficiente tener un único hallazgo clínico clave de origen ectodérmico y la confirmación del diagnóstico mediante la documentación de una mutación en un gen importante para el ectodermo. Además, sería útil separar la displasia ectodérmica monosintomática hereditaria de las formas esporádicas, importante para establecer el riesgo de recurrencia. Desarrollar un sistema de clasificación que incorpore la determinación correcta de la etiología, a nivel de conocer el gen afectado y la vía molecular en la que participa, ayudará a los médicos a generar un mejor diagnóstico, tanto a nivel clínico como genético. Comprender la patogénesis molecular de la displasia ectodérmica permitirá a los investigadores comprender mejor las características fenotípicas a menudo asociadas con vías de señalización y genes específicos, permitiendo así determinar la posible asociación entre manifestaciones clínicas y genes afectados en casos de displasias ectodérmicas no diagnosticadas de manera oportuna y adecuada.

Hipótesis

No aplica, dado el tipo de estudio.

Objetivos

Objetivo general

Identificar el espectro mutacional presente en los genes involucrados en las vías de señalización EDA, WNT, p63 u otros genes asociados al desarrollo de estructuras ectodérmicas en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica mediante secuenciación masiva en paralelo de exomas, para establecer una adecuada correlación clínico-etiológica entre los diferentes fenotipos y el tipo de mutación detectada en los genes causantes de enfermedad.

Objetivos específicos

- 1.- Analizar detenidamente todas las manifestaciones clínicas presentes en pacientes mexicanos con sospecha de diagnóstico de displasia ectodérmica.
- 2.- Determinar el espectro mutacional de los genes participantes en las vías de señalización EDA, WNT y p63 en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica mediante secuenciación masiva en paralelo de exomas.
- 3.- Determinar el espectro mutacional de genes participantes en vías de señalización relacionadas con el desarrollo de estructuras ectodérmicas no asociadas a las vías EDA, WNT y p63 en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica mediante secuenciación masiva en paralelo de exomas.
- 4.- Clasificar los tipos de mutaciones detectadas en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica.
- 5.- Asociar el espectro mutacional de los genes involucrados con el desarrollo de estructuras ectodérmicas en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica con el patrón de herencia mendeliana específico para cada uno de los genes detectados.

Metodología

Estudio prospectivo, descriptivo, de serie de casos.

Criterios de inclusión

- Derechohabientes del ISSSTE, que acepten participar en el estudio y firmen la hoja de consentimiento informado.
- Pacientes de origen mexicano.
- Pacientes de ambos sexos y cualquier edad, con sospecha diagnóstica de DE.
- Pacientes que presenten al menos 2 manifestaciones clínicas relacionadas con estructuras de origen ectodérmico (alteraciones a nivel de piel, glándulas sudoríparas, dientes, cabello, pelo, glándulas mamarias, etc.).
- Pacientes con sospecha diagnóstica de displasia ectodérmica, con más de un miembro de la familia afectado por la misma condición y que se identifique un patrón hereditario

Criterios de exclusión

- Pacientes con características clínicas que corresponden a diagnósticos diferenciales de las DE como: hipodoncia, dispersión del cabello, oncodisplasia, intolerancia al calor, que se presentan de manera aislada y no de forma sindromática.
- Pacientes con el síndrome de tricodontoóseo que comparte características de la DE, pero que presenta afectación ósea.

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que la muestra de DNA no sea suficiente para el estudio.
- Pacientes que no accedan a dar una nueva muestra o que no puedan ser localizados para tomar nueva muestra.
- Pacientes que decidan retirarse del estudio.

Materiales y métodos

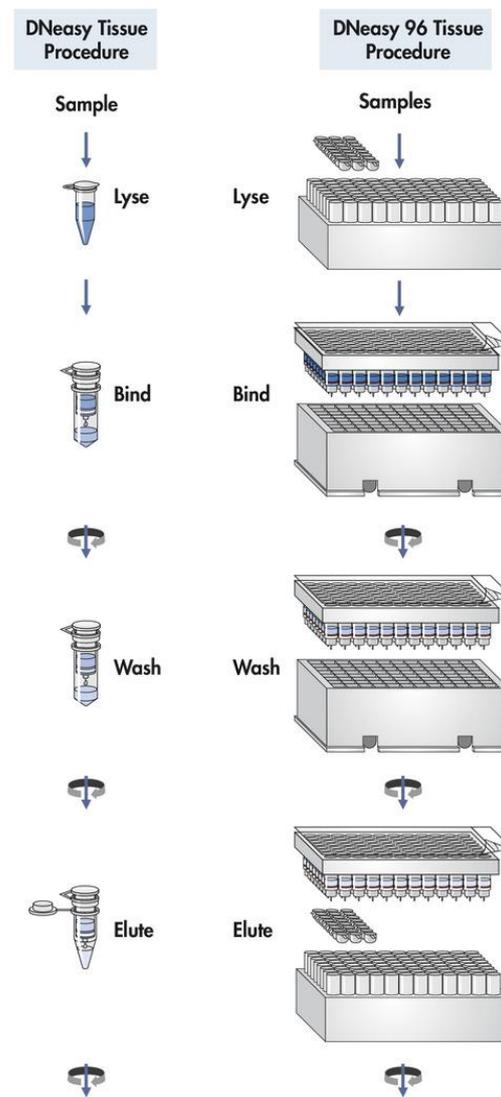
Se reclutaron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en los cuales se integre diagnóstico clínico de displasia ectodérmica.

Se procedió a realizar historia clínica completa, la cual contiene interrogatorio, árbol genealógico y exploración física. Se solicitó permiso para tomar fotografías, las cuales se adjuntaron a las historias clínicas de los pacientes que aceptaron.

Posterior a la valoración inicial, se realizó una toma de muestras de sangre en trío (toma de muestra al paciente y a los padres).

Se procedió a realizar la extracción de DNA genómico de las muestras de sangre periférica de los pacientes usando el DNeasy Blood & Tissue Kit de QIAGEN mediante el siguiente procedimiento.

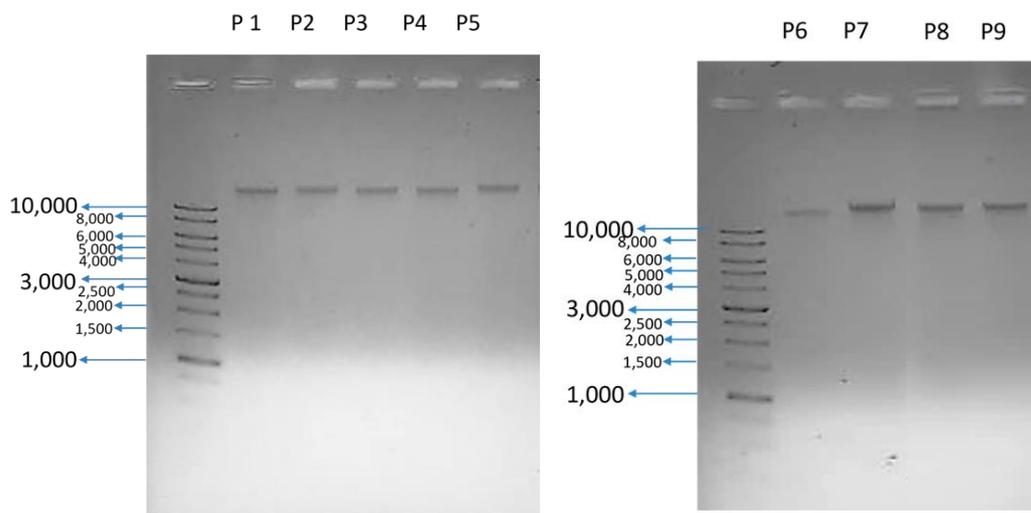
1. Se pipetearon 20 μ L de proteinasa K en un tubo de microcentrifuga de 1.5 ml o 2 ml.
2. Se agregaron 5 – 10 μ L de sangre anticoagulada.
3. Se ajustó el volumen a 220 μ L con PBS.
4. Se añadió 200 μ L de tampón AL (sin etanol añadido). Se mezcló mediante agitación con vórtex.
5. Se procedió a incubar a 56°C durante 10 min.
6. Se agregaron 200 μ L de etanol (96 – 100 %) a la muestra y se mezcló mediante agitación con vórtex.
7. Se procedió a pipetear la mezcla del paso anterior en la columna de centrifugación DNeasy Mini colocada en un recipiente de 2 ml.
8. Se procedió a centrifugar a 8 000 rpm durante 1 min. Se desechó el líquido resultante en el tubo de recolección.
9. Se colocó la columna de centrifugación DNeasy Mini en un nuevo tubo de recolección de 2 ml, se agregaron 500 μ L de Tampón AW1 y se centrifugó durante 1 min. A 8 000 rpm. Se desechó el líquido del tubo colector.
10. Se colocó la columna de centrifugación DNeasy Mini en un nuevo tubo de recolección de 2 ml, se agregaron 500 μ L de Tampón AW2 y se centrifugaron durante 3 min a 14 000 rpm para secar el DNeasy membrana. Se desechó el líquido del tubo colector.



Reg. de la Univ. de Chile. **Fig. 12. Procedimiento de extracción de DNA.**
Obtenido de R10.

11. Después del paso de centrifugado, se retiró con cuidado la columna de centrifugación DNeasy Mini para que la columna no entre en contacto con el flujo, ya que esto resulta en remanente de etanol.
12. Se colocó la columna de centrifugación DNeasy Mini en un tubo de microcentrífuga limpio de 1.5 ml o 2 ml, se pipetearon 200 μ L de Buffer AE directamente sobre la membrana DNeasy. Se incubó en temperatura ambiente durante 1 min y luego se centrifugará durante 1 min a 8 000 rpm para eluir.

La integridad del DNA se analizó mediante electroforesis en geles de agarosa al 0.8 % teñidos con el colorante no tóxico SybrGreen.



La pureza de la extracción de DNA, relación 260/280 nm, se analizó por nanoespectrometría (Implen). El DNA se cuantificó por fluorometría que proporciona la precisión para el protocolo de secuenciación masiva y se usó el kit dsDNA QuantiFluor y el fluorómetro Quantus (Promega).

En el siguiente paso se analizó por exoma, para lo cual se usó el kit Agilent SureSelect Human All Exon V6 (Agilent Technologies). El kit tiene un tamaño blanco de 60 Mb y cubrió el 99 de las bases de datos con una alta cobertura uniforme a grandes profundidades. El DNA genómico se envió a Macrogen Inc. (Corea) para su procesamiento y secuenciación pareada, para los cuales se necesitó una cantidad de gDNA $\geq 1 \mu$ g a una concentración de $\geq 10 \text{ ng}/\mu\text{l}$. De las bibliotecas hibridadas se obtuvo una cobertura mayor 80 % y una profundidad de 100x. Las bibliotecas se secuenciaron en el equipo NovaSeq6000 de Illumina de la misma compañía.

Para el análisis bioinformático de los datos WES primero se preprocesaron realizando el análisis de calidad FastQC de las lecturas crudas, ya que para poder obtener una conclusión biológica se tuvo que verificar la calidad de estas para evitar problemas o

sesgos en la información que se puedan obtener. Con este análisis se detectaron problemas de las bibliotecas iniciales o del secuenciador en sí. El índice o puntuación de calidad Phred se resumió con la ecuación $Q = -10\log_{10} P \ll \gg P = 10^{-Q/10}$ donde el valor de calidad Q es un número entero de mapeo de P, que es la probabilidad de que el nucleótido se asignara de forma incorrecta. Este código fue de el número 0 al 42, pero inició en el carácter 33 del código ASCII y entre mayor sea el número, menor probabilidad de error en la base existe. La calificación óptima fue mayor a 30, que significa un error en 10000 bases secuenciadas, es decir una calidad de 99.9%.

Estos archivos se analizaron con el software FastQC que facilita el control de calidad de los archivos mediante la realización de un protocolo de control de calidad, analizando los resultados y agregando métricas de calidad en un panel interactivo diseñado para resumir las ejecuciones de secuenciación individuales.

Posteriormente los archivos con una calidad buena se alinearon al genoma de referencia usando la herramienta Burrows-Wheeler Alignment (BWA). Para la selección de mutaciones en variantes patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente no patogénicas y no patogénicas según los estándares de las guías para la interpretación de variantes en las secuencias del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular (Carvalho, 2017; Richards et al., 2015). Se hizo un realineamiento de los datos usando el Genome Analysis Tool Kit (GATK), Picard y Samtools. La anotación de variantes se realizó con los paquetes ANNOVAR, PolyPhen-2, SIFT, Mutational Taster, SnpEff y VarScan para identificar inserciones/deleciones (indels), SNVs y se hizo el llamado de variantes y filtrado; las muestras se visualizaron con el programa IGV (Integrative Genomics Viewer). Durante el análisis bioinformático de los datos obtenidos en secuenciación masiva en paralelo se consideraron varios aspectos para la selección de variantes detectadas. Se tomaron en cuenta la profundidad, la presencia de variantes en homopolímeros y la duplicación de secuencias. Para las mutaciones se consideraron cambios sinónimos y no sinónimos de un solo nucleótido, inserciones y deleciones. Para identificar las alteraciones con impacto en función en las muestras se compararon con bases de datos internacionales de variación genética en humanos: 1000 Genomes Project, ExAC, gnomAD, NHLBIESP 6500 exomes, dbSNP 141 y ClinVar.

Los criterios de selección que se usaron para analizar este tipo de variantes fueron: frecuencia poblacional <0.01 para mutaciones en alelos recesivos, para los dominantes se uso un corte más bajo, al igual que para alelos recesivos ligados a X ya que las

frecuencias alélicas representan directamente la incidencia en la enfermedad en hombres.

Posteriormente se realizó una revisión de la literatura y de las bases de datos para identificar si estas mutaciones ya tienen reporte.

Finalmente se realizó la secuenciación de Sanger de familiares para incrementar las probabilidades de secuenciar la variante correcta (Rubio et al., 2020; Strom et al., 2014).

Por último, todas las mutaciones identificadas fueron validadas por secuenciación Sanger.

Dependiendo de la mutación detectada en los pacientes con diagnóstico de displasia ectodérmica, se secuenció por Sanger la región de interés del gen en al menos un miembro de la familia.

Por último, se dio asesoramiento genético a los pacientes y familiares en los que se encontró una mutación clasificada como variante patogénica.

Resultados

Los resultados obtenidos provienen de 9 pacientes, de 9 familias, de los cuales el 77.77 % fueron mujeres y el 33.33% hombres, originarios de los siguientes estados de México: 3 de Ciudad de México, 1 del Estado de México, 1 de Hidalgo, 1 de Sonora, 1 de Aguascalientes, 1 de Veracruz, 1 de Puebla. Correspondientes a los siguientes grupos de edad: 1 lactante menor, 1 lactante mayor, 3 preescolares, 2 adolescentes, 2 adultos jóvenes. En ninguno de ellos se reportó consanguinidad ni endogamia.

En 5 de 9 pacientes se obtuvo un resultado de estudio molecular positivo, lo que representa el 55.55 %. A continuación, se muestra una tabla general en la que se presentan las principales características clínicas de cada paciente y a continuación se describen los casos clínicos que tuvieron un reporte molecular positivo. Para los casos con un reporte molecular positivo, se muestran la genealogía y las fotos en el Anexo 1.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Edad	2,6	14	15	4,1	1.7	0,7	28	27	3
Sexo	F	F	F	F	M	M	F	F	F
Tipo de Herencia	AD	AD	AR	AR	AR	0	0	0	0
Cabeza y cuello									
Cara									
Prominencia frontal	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Braquicefalia	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Crestas supra-orbitarias prominentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maxilar hipoplásico	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mentón pequeño	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Altura facial pequeña	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ojos									
Arrugas periorbitales	0	0	0	0	1	0	0	1	1
Hiperpigmentación periorbitaria	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Ausencia de lágrimas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausencia de glándulas de meibomio	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cejas escasas-ausentes	1	1	0	0	1	1	0	1	1
Pestañas escasas -ausentes	1	1	0	0	1	1	0	1	1
Epicanto	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Blefaritis	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Nariz									
Nariz pequeña	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Nariz con punta bulbosa	0	1	1	1	0	0	0	0	1
Ala nasal hipoplásica	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Atrofia de la mucosa nasal	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Puente nasal deprimido (Nariz de silla de montar)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dacriostenosis (Obstrucción/estenosis Nasolagrimal)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Boca									
Disminución de la profundidad palatina	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Labios prominentes	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Dientes									
Adoncia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipodoncia	0	1	1	0	1	0	0	1	1
Dientes cónicos	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Taurodontismo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Apiñamiento	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Sistema Respiratorio									
Infecciones respiratorias recurrentes	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Dificultades respiratorias	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Rinitis atrófica	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mucosa faríngea atrófica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glándulas mucosas hipoplásicas o ausentes (que pueden provocar secreciones secas y obstrucción)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laringe									
Mucosa atrófica que causa disfonía	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Voz									
Voz ronca por mucosa laríngea seca	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tórax									
Glándulas mamarias hipoplásicas-ausentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pezones hipoplásicos-ausentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dificultad para amamantar	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pectus carinatum		0	0	0	0	1	0	0	0
Pectus excavatum	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdomen									
Infecciones gastrointestinales recurrentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piel, uñas y cabello									
Piel									
Anhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipohidrosis	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Ausencia de glándulas sudoríparas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intolerancia al calor	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Piel suave y fina	0	0	0	0	1	0	0	1	1

Glándulas sebáceas hipoplásicas o ausentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piel seca	0	1	1	1	1	0	1	1	1
Anomalías de la pigmentación	0	0	0	0	1	0	1	1	1
Descamación	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Eccema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candidiasis cutánea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pelo									
Cabello claro (rubio)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cabello escaso	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Cabello fino y quebradizo	0	0	0	0	1	0	0	1	1
Hipotricosis	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Uñas									
Uñas en forma de cuchara	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipoplasia ungueal	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Dedos									
Sindactilia	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Ectrodactilia	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Camptodactilia	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Braquidactilia	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Dedos anchos	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Extremidades									
Genu Varo	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Inmunología									
Infecciones recurrentes	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Inmunoglobulinas séricas bajas o normales	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Producción defectuosa de citocinas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respuestas inmunitarias alteradas	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Misceláneos									
Alteraciones en Sistema Nervioso	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Alteraciones cardiacas	0	1	0	0	1	1	0	0	1
Base Molecular									
Gen afectado/alteración	TP63	EVC2	EVC2	WAS HC5	EDAR ADD	0	0	0	0

1 = Si

0 = No

Caso 1.

Paciente femenino de 2 años 6 meses, originaria de Pachuca, Hidalgo, producto de gesta 1, se anexa árbol genealógico.

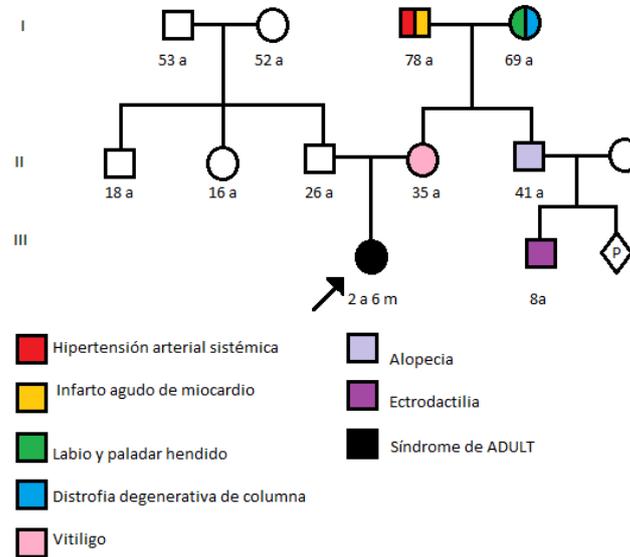


Fig. 13. Árbol genealógico de paciente de caso 1.

Cuenta con antecedentes de cirugía la edad de 1 año para corrección quirúrgica por sindactilia entre tercer y cuarto dedo de ambas manos.

Inicia padecimiento actual al nacimiento, se detecta sindactilia en ambas manos y ectrodactilia en ambos pies, motivo por el que es enviada a valoración por el servicio de genética. A la exploración física con peso, talla y perímetro cefálico dentro de percentiles normales, cráneo braquicéfalo, cejas y pestañas escasas, epicanto bilateral, blefaritis en párpados inferiores con epífora bilateral, apiñamiento dental, en tórax con *pectus excavatum*, precordio rítmico, campos pulmonares con adecuada entrada y salida de aire, abdomen blando y depresible, sin visceromegalias. Extremidades superiores con camptodactilia en segundo y tercer dedos de manera bilateral, presenta cicatriz entre tercer y cuarto dedos de ambas manos. En extremidades inferiores con ectrodactilia en ambos pies.

En valoración por de Oftalmología se detecta dacriostenosis, por lo que se inicia seguimiento dicho servicio.



Fig. 14. Cara de frente. se aprecian cejas escasas y blefaritis.



Fig. 15. Lateral de cara, pabellones auriculares con hélix plegado, de baja implantación y rotados hacia atrás.



Fig. 16. Cavity oral, presenta piezas dentales displásicas.



Fig. 17. Dorso de manos: Cicatrices entre 3er y 4to dedo bilateral, camptodactilia.



Fig. 18. Región palmar de ambas manos, se aprecia camptodactilia.



Fig. 19. Ectrodactilia en miembros inferiores.

Resultado de estudio molecular						
Gen	Locus	Genotipo	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Patrón de herencia	Diagnóstico
TP63 (OMIM 603273)	3q28	Heterocigoto. Mutación de sentido equivocado	c.721G>A	p.V241M	Autosómico dominante	Síndrome de ADULT (MIM 103285)

Caso 2.

Paciente femenino de 14 años, originaria de Ciudad de México, se anexa árbol genealógico.

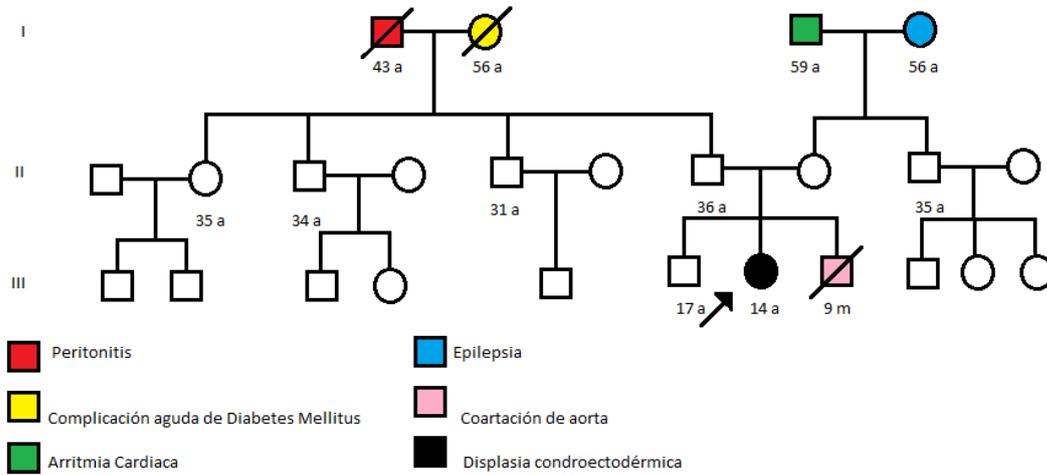


Fig. 20. Árbol genealógico de paciente de caso 2.

Al nacer se detectan dismorfias faciales asociado a alteraciones esqueléticas, motivo por el que se inicia estudio en el servicio de Genética. A la exploración física se encontró con peso y talla menor al percentil 3, con perímetro cefálico en el percentil 50, cráneo normocéfalo, pabellones auriculares de adecuada implantación ojos simétricos, en cavidad oral: múltiples frenillos labiales, piezas dentales displásicas, hipodoncia, tórax corto, ruidos cardiacos con soplo en foco aórtico sistólico. Manos anchas, dedos anchos, braquidactilia e hipoplasia ungueal. Cicatriz en región medial de ambas manos (reparación quirúrgica por polidactilia postaxial bilateral). Genu varo bilateral y orfejos con hipoplasia ungueal.

Recibe atención por Cirugía maxilofacial y Odontopediatría por hipodoncia, en tratamiento con ortesis dental. Fue valorada por el servicio de Cardiología por presencia de soplo cardíaco, sin embargo, únicamente se mantiene en vigilancia. Endocrinología pediátrica la mantiene en seguimiento por talla baja, en tratamiento con hormona del crecimiento. Ortopedia indicó manejo con órtesis plantar por genu varo de 20 grados.

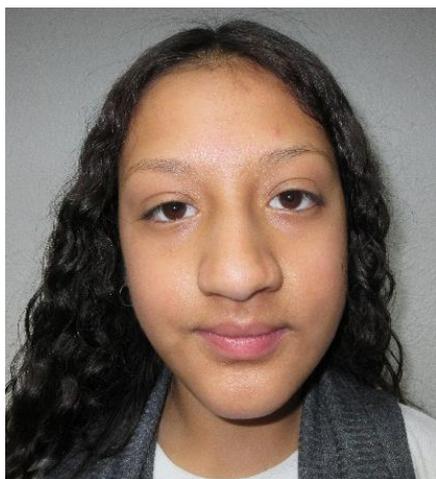


Fig. 21. Cara de frente: cejas y pestañas escasas, punta nasal bulbosa.



Fig. 22. Arcada superior: oligodoncia, ausência de incisivos laterales.



Fig. 23. Arcada inferior, presenta oligodoncia.



Fig. 24. Dorsal de ambas manos, presenta manos cortas, braquidactilia, dedos anchos, y displasia ungueal.



Fig. 25. Manos anchas, braquidactilia, dedos anchos.



Fig. 26. Región medial de ambas manos, presenta cicatriz (resección de polidactilia postaxial).



Fig. 27. Pies cortos, braquidactilia, dedos espaciados, displasia ungueal.

Resultado de estudio molecular						
Gen	Locus	Genotipo	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Patrón de herencia	Diagnóstico
EVC2		Heterocigoto. Corrimiento del marco de lectura	c.2161delC	p.L721fs	Autosómico dominante	Disostosis acrodental de Weyers o Síndrome de Curry Hall

Caso 3

Paciente femenino de 15 años, originaria de Ciudad de México, estudiante de bachillerato, manteniendo excelente rendimiento escolar se niega consanguinidad y endogamia, se anexa árbol genealógico.

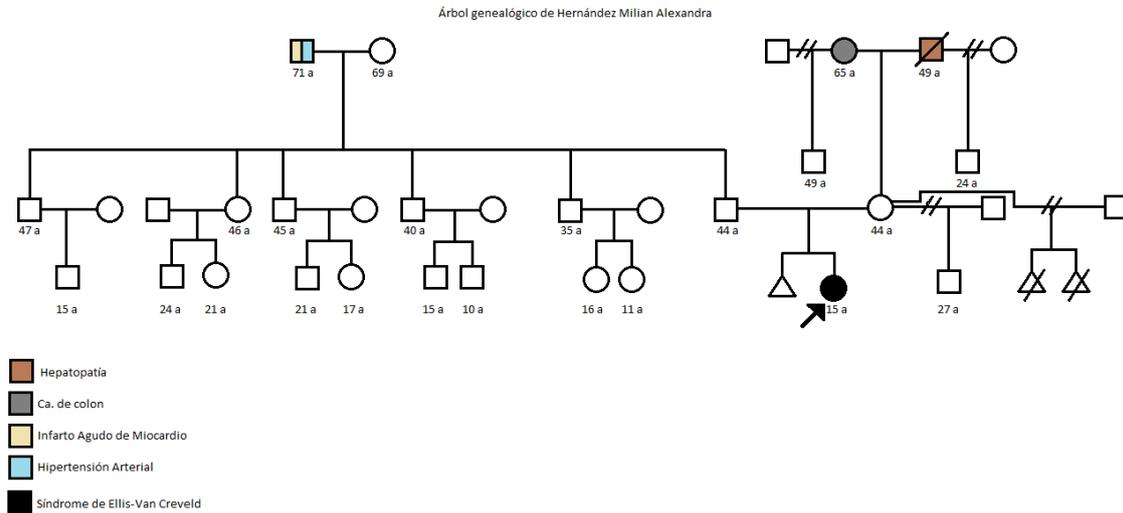


Fig. 28. Árbol genealógico de paciente de Caso 3.

Cuenta con los siguientes antecedentes quirúrgicos: cirugía en ambas manos a los 2 meses de vida por polidactilia postaxial, a los 4 años corrección por sindactilia entre 3er y 4to orjejo y polidactilia en pie derecho. Se realizó epifisiodesis femoral en ambas rodillas indicado por genu varo. Fue producto de la gesta 4, de embarazo normoevolutivo, con una duración de 39 semanas, por cirugía cesárea indicada por presentación pélvica. Mantuvo desarrollo psicomotor normal. Es referida al servicio de genética por la presencia de múltiples dismorfias y se inicia manejo multidisciplinario.

A la exploración física se encontró con talla menor al percentil 3, peso y perímetro cefálico dentro de rango normal para la edad, cráneo normocéfalo, con pabellones auriculares de adecuada implantación, ojos simétricos, punta nasal bulbosa, cavidad oral con paladar íntegro, úvula central, hipodoncia. Tórax con pectus carinatum, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen sin alteraciones. Extremidades superiores con acortamiento mesomérico braquidactilia, uñas displásicas en primer dedo bilateral, dedos anchos, presenta cicatriz en región medial de ambas manos, cubitus valgus. Extremidades inferiores presenta uñas displásicas, aumento de espacio entre primer y segundo orjejo de forma bilateal, segundo orjejo muy largo de forma bilateral y genu varo.

Servicio de cardiología informa que presenta un corazón estructuralmente sano y sin repercusión hemodinámica. Servicio de Neumología diagnostica asma e inician tratamiento. Endocrinología pediátrica inicia tratamiento por talla baja y bocio simple, encontrándose en última consulta eutiroides. Mantiene seguimiento por servicio de Traumatología y ortopedia por genu valgo severo y que ocasiona dolor, cuenta con antecedente de procedimiento mencionado en ambas rodillas, sin embargo el dolor persiste, por lo que continúa en valoración. Dermatología informa que alteraciones ungueales no corresponde a onicomicosis e indica egreso.

En estudio de estudio molecular se obtiene el siguiente resultado.



Fig. 29. Cara alargada, cejas ligeramente curvas, punta nasal bulbosa



Fig. 30. Se aprecia piezas dentales en tratamiento de ortodoncia, oligodoncia.



Fig. 31. Oligodoncia.



Fig. 32. Región medial de ambas manos, presenta cicatriz (posterior a resección de polidactilia postaxial).



Fig. 33. Manos cortas, braquidactilia, dedos anchos, uñas hiperconvexas.



Fig. 34. Ambos pies cortos, espacio amplio entre primer y segundo ortejo, segundo ortejo largo, displasia ungueal.

Resultado de estudio molecular						
Gen	Locus	Genotipo	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Patrón de herencia	Diagnóstico
EVC2	4p16.2	Heterocigoto	c.273_274insT	p.K92fs	Autosómico recesivo	Síndrome de Ellis-Van Creveld
EVC2		Heterocigoto	c.645G>A	p.W215*		

Caso 4

Paciente femenino de 4 años y 1 mes, originaria de Sonora, se niega consanguinidad y endogamia, con los siguientes antecedentes heredofamiliares:

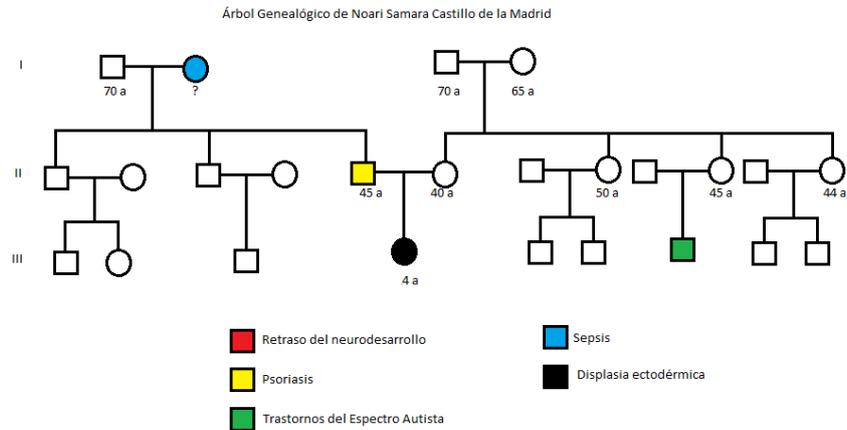


Fig. 35. Árbol genealógico de paciente de caso 4.

Fue producto del primer embarazo, normoevolutivo, por parto vaginal sin complicaciones, con un peso de 1410 gr y 47 cm. Madre refiere que la paciente al nacer no tenía uñas y en cuero cabelludo presentaba zonas de alopecia. Se integra retraso global del neurodesarrollo a los 12 meses, por lo que se inicia manejo en CRIT de Sonora.

A la exploración física con peso y talla menor al percentil 3, perímetro cefálico de 49 cm, cráneo normocéfalo, pabellones auriculares de baja implantación y rotados hacia atrás, cabello escaso y delgado, frente amplia, cresta ósea prominente en región frontal, cejas arqueadas, fisuras palpebrales con eversión del párpado inferior, puente nasal ancho, nariz con punta bulbosa, narinas antevertidas, hipoplasia de alas nasales, en cavidad oral con piezas dentales sin alteraciones, cuello corto y ancho. Tórax y abdomen sin alteraciones. Extremidades superiores íntegras con displasia ungueal de forma bilateral, extremidades pélvicas íntegras con displasia ungueal, desviación medial de falange distal de cuarto dedo bilateral, presencia de mechón de pelo en región lumbosacra.

Se realizaron estudios de gabinete en los que se reportaron los siguientes hallazgos: radiografía de columna que muestra espina bífida en la quinta vertebra lumbar y primera sacra, ecocardiograma que reporta corazón estructuralmente sano, resonancia magnética de cerebro que muestra cisterna magna amplia, encéfalo normal y atrofia de vermis. Por lo cual se integra síndrome dismórfico con retraso global del neurodesarrollo, espina bífida y displasia ectodérmica.



Fig. 36. Paciente con frontal amplio, cejas arqueadas, hendiduras palpebrales descendentes, punta nasal bulbosa, columnela ancha.



Fig. 37. Perfil facial convexo, pabellones auriculares de baja implantación y rotados hacia atrás, antitrigo evertido, lóbulo antevertido, puente nasal alto, cuello corto y ancho.



Fig. 38. Piezas dentales con alteraciones del esmalte.

Resultado de estudio molecular						
Gen	Locus	Genotipo	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Patrón de herencia	Diagnóstico
WASHC5	8q24.13	Homocigoto	c.2735T>G	p.L912R	Autosómico recesivo	Síndrome de Ritscher-Schinzel 1

Caso 5.

Paciente masculino de 1 año con 7 meses con antecedentes heredofamiliares: madre de 35 años con obesidad, padre de 37 años, hermano con trisomía 21 libre, niegan consanguinidad y endogamia. Fue producto de gesta 3, obtenido por cesárea, indicación iterativa, lloró y respiró al nacer, con peso de 3150 gr, talla 52 cm, a las 40 semanas de gestación, con Apgar 9, y egresa como binomio sano.

Con desarrollo psicomotor sin datos de alarma. La madre refiere que desde el nacimiento presenta episodios de hipertermia en la región de la cabeza, sin infección, continuamente refiere calor y prefiere superficies frías como el suelo, con una ingesta de líquidos normales. Refiere que ha presentado piel seca en la frente hasta los 6 meses, remitió con crema humectante con aceite de almendras. Pelo de la cabeza escaso, delgado y no se lo han cortado. Dentición con inicio a los 18 meses.

A la exploración física: peso de 9.5 kg (p < 3), talla 81 cm y perímetro cefálico de 48 cm (p 48), se encuentra activo, reactivo, con tono adecuado, adecuada coloración de tegumentos, piel seca, normocéfalo con pelo claro, delgado, escaso, cara con ojos equidistantes, cejas escasas, nariz mediana, paladar íntegro, solo 2 dientes superiores en forma de pico, pequeños, pabellones auriculares de adecuada implantación, cuello corto, tórax simétrico, presenta soplo cardiaco sistólico grado II. Abdomen con defecto umbilical menor a 1 cm. Genitales externos con fenotipo masculino, extremidades simétricas, uñas delgadas.

Resultado de estudio molecular						
Gen	Locus	Genotipo	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Patrón de herencia	Diagnóstico
EDARADD	1q42.3-q43	Homocigoto	c.362C>T	p.Pro121Leu	Autosómico recesivo	Displasia ectodérmica hipohidrótica

Caso 6



Fig. 39. Paciente en el que se muestra asimetría de pabellones auriculares, cejas escasas, dorso nasal corto, narinas antevertidas y ectrodactilia en ambas manos.



Fig. 40. Vista lateral de cabeza, se aprecia frontal ligeramente prominente, cejas escasas, pabellón auricular de implantación baja y rotado hacia atrás, con apéndice preauricular.



Fig. 41. Mano izquierda y derecha, se aprecia ectrodactilia en ambas extremidades.

Caso 7

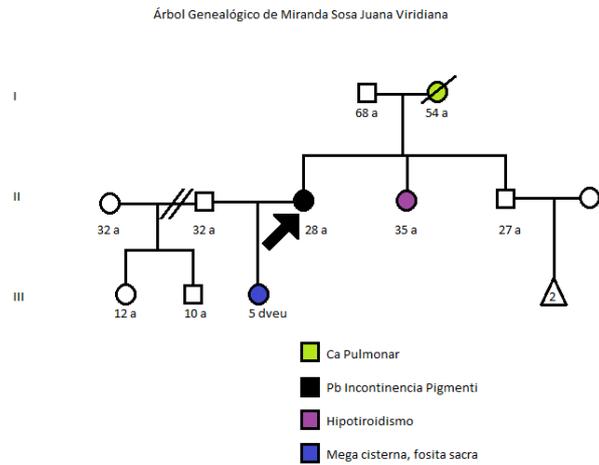


Fig. 42. Árbol genealógico de paciente del caso 7.



Fig. 43. Se aprecia frontal normal, cejas pobladas ligeramente curvas, estrabismo divergente de ojo izquierdo.



Fig. 44. Se aprecia fluorosis dental y mordida cruzada.



Fig. 45. Se aprecia máculas hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko en miembros superiores

Caso 8

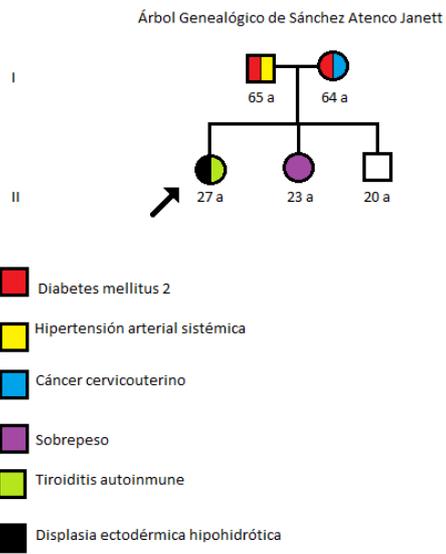


Fig. 46. Árbol genealógico de paciente del Caso 8

Caso_9

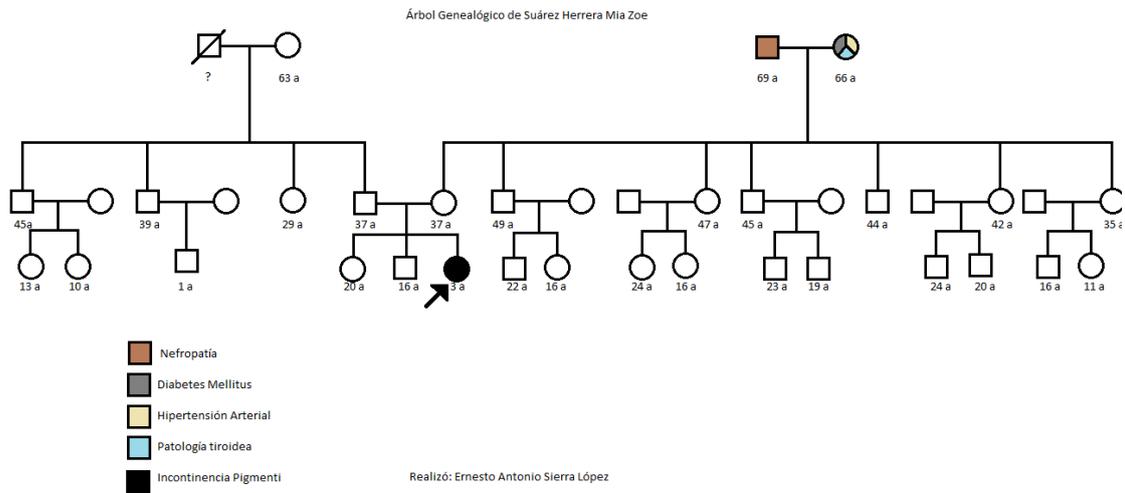


Fig. 47. Árbol genealógico de paciente de caso 9.



Fig. 48. Vista frontal, se aprecian zonas alopécicas en cuero cabelludo, cejas poco pobladas, múltiples pliegues infraorbitarios.



Fig. 49. Cavity oral, se aprecia incisivos centrales superiores fracturados (fragilidad), incisivos inferiores ampliamente espaciados.



Fig. 50. Vista anterior de cuerpo completo, se aprecian máculas hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko, predominantemente en tórax, abdomen y miembros superiores e inferiores.



Fig. 51. Vista posterior de cuerpo completo, se evidencian máculas hiperpigmentadas en recorrido de líneas de Blaschko, predominantemente en región lumbar y miembros pélvicos.



Fig. 52. Se aprecia en región abdominal máculas hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko.



Fig. 53. Se aprecia máculas hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko en región de miembros superiores, tórax y abdomen.

Discusión:

Esta investigación aporta información acerca de la correlación genotipo-fenotipo mediante la identificación de mutaciones en genes causantes o relacionados en vías de señalización que condicionan el desarrollo de displasias ectodérmicas.

En el caso 1, se detectó una variante en el gen TP63, se trata de una transición de una guanina por una adenina en el nucleótido 721, lo que condicionó el cambio de aminoácidos de valina por metionina en el residuo de aminoácidos 241. Esta posición pertenece al dominio de unión a DNA (DBD) de la proteína TP63, el cual corresponde al elemento estructural más conservado en toda la familia p53, lo que lleva a un reconocimiento de DNA, lo cual subraya la relación funcional de estas proteínas como factores de transcripción (23). El alto nivel de similitud de secuencia en el DBD permite que p63 y p73 transactiven genes sensibles a p53, lo que resulta en la detención del ciclo celular y la apoptosis. Se ha descrito la especialización de p53 como supresor tumoral, a diferencia de p63, que posee una función predominante como regulador del desarrollo de células epiteliales, protección del desarrollo de células epiteliales y protección de la línea germinal (6). La variante detectada en nuestra paciente no ha sido reportada en las bases de datos internacionales consultadas. Las mutaciones en TP63 se asocian con trastornos que involucran: labio paladar hendido, ectrodactilia, alteraciones oftalmológicas, en pelo, piezas dentales y piel. En la paciente reportada llamó la atención dacriostenosis, xerosis, apiñamiento dental, uñas hiperconvexas y ectrodactilia en manos y pies; hallazgos clínicos que, sumado a la variante encontrada en TP63, se integra el diagnóstico de síndrome de ADULT. El síndrome de ADULT (MIM 103285), denominado por el acrónimo acro-dermato-ungueal-lagrimal-dental, implica precisamente las alteraciones en órganos que forman este acrónimo, ectrodactilia o sindactilia, displasia de uñas de manos y pies, hipoplasia de mama y pezón, dacriostenosis, zonas alopecicas, hipodoncia primaria y/o pérdida temprana de dientes permanentes (29), manifestaciones que en su mayoría coinciden con las alteraciones descritas en la paciente, sin embargo, es probable que por la edad de la paciente no sea posible apreciar ciertas manifestaciones, y estas se puedan evidenciar a mayor edad, como la hipoplasia de glándulas mamarias que no se aprecia en la paciente. Se ha descrito una extrema variabilidad en el síndrome de ADULT, y cierta superposición fenotípica con el síndrome de EEC (MIM 129900), síndrome de displasia ectodérmica-anquiloblasto-paladar hendido (MIM604732) (11) lo cual dificulta la integración del síndrome, por lo cual se requiere estudio molecular, lo que permite la confirmación diagnóstica. La integración de este diagnóstico permite otorgar asesoramiento genético, informando un patrón de herencia autosómico dominante, lo cual implica una

probabilidad de 50 % de probabilidad de transmitir la variante a cada uno de sus descendientes, siendo indistinto para género femenino o masculino. Se otorgan también recomendaciones para la paciente, que corresponden principalmente dirigidas a tratar síntomas de órganos involucrados, no habiendo un tratamiento dirigido para éste síndrome.

Los productos de los genes *EVC* y *EVC2* son proteínas transmembrana tipo I, se asocian constitutivamente entre sí en un patrón en forma de anillo cerca de la zona de transición ciliar, y poseen la función de transducir señales extracelulares al núcleo a través de la vía de señalización SHH (7). Mutaciones en estado heterocigoto en *EVC2* condicionan el síndrome de Curry Hall o también conocido como Disostosis acrofacial de Weywrs (MIM 193530), el cual se caracteriza por talla baja, pabellones auriculares displásicos, múltiples frenillos labiales, piezas dentales displásicas, manos cortas, polidactilia postaxial, clinodactilia del quinto dedo, braquidactilia, uñas displásicas (30).

El caso 2 se trata de una paciente femenina de 14 años, inicia su abordaje clínico al nacer, ya que presentaba múltiples defectos congénitos, hija de padres sanos, no consanguíneos, con antecedente de un hermano finado a los 9 meses a consecuencia de cardiopatía no especificada, a la exploración física, como principales datos clínicos se identifica talla baja, múltiples frenillos labiales, por los que ya había tenido una intervención quirúrgica, oligodoncia, manos cortas, braquidactilia y uñas displásicas, se realiza estudio molecular y se identifica una mutación en el gen *EVC2* en estado heterocigoto, que corresponde a una delección de una citocina en la posición 2161 de DNA codificante, por lo cual condiciona un corrimiento en el marco de lectura y el cambio del aminoácido Leucina en la posición 721, por lo cual se integra el diagnóstico de Disostosis acrodental de Weyers o Síndrome de Curry Hall. La principal diferencia entra entre el síndrome de Ellis-van Creveld y la Disostosis acrodental de Weyers es la severidad de los fenotipos clínicos y el patrón de herencia (12). Se realiza un abordaje integral a la paciente, sin encontrarse alteraciones a nivel de sistema nervioso ni renal, en cuanto al soplo cardíaco, se inicia seguimiento por servicio de Cardiología pediátrica, e informa que no presenta repercusión hemodinámica, por lo que únicamente la mantienen en vigilancia.

Se ha demostrado que *EVC* y *EVC2* juegan un papel importante dentro del cilio primario. Los cilios primarios están presentes en casi todas las células de vertebrados y son críticos para diversos aspectos del desarrollo y homeostasis. Los cilios primarios están involucrados en la regulación de las vías de señalización Hedgehog, los receptores acoplados a la proteína G, WNT, TGF- β /BMP. Las mutaciones en genes que codifican

para componentes del cilio primario dan lugar a trastornos sindrómicos denominados ciliopatías, en los que se ve afectado el desarrollo desde la organogénesis hasta el desarrollo posnatal (12). A partir de la medición de la talla, medición por segmentos, y estudios radiográficos como serie ósea completa, se determinan alteraciones óseas, caracterizadas por talla baja desproporcionada, braquidactilia, polidactilia postaxial, manos cortas y anchas, genu varo; dichas alteraciones óseas se asocian a defectos en tejidos derivados ectodérmicos, se detectó la presencia de cejas escasas, oligodoncia y piezas dentales displásicas, displasia ungueal; esta asociación de defectos congénitos coincide con los reportes de mutaciones en el gen *EVC2*, lo que condiciona disfunción en el cilio primario, y a su vez impacta en la formación de tejido óseo y derivados ectodérmicos, descritos en este caso.

El caso 3 se trata de un paciente femenino de 15 años, estudiante, fue producto de un embarazo normoevolutivo, en la que llama la atención a la exploración física: talla baja, falanges con acortamiento deproporcionado, displasia ungueal, genu valgo, polidactilia postaxial, no presentaban alteraciones cardíacas, en el resultado de estudio molecular se detectan dos mutaciones en *EVC2*, que no corresponden a la misma posición, por lo que se encuentran en estado heterocigoto compuesto; la primera corresponde a la inserción de una timina entre la posición 273 y 274 de DNA codificante, lo que ocasionó un corrimiento en el marco de lectura y al cambio por el aminoácido lisina, en la segunda corresponde a una mutación sin sentido, que resulta de la transición de una guanina por adenina en la posición de 645 de DNA codificante, lo que condicionó un codón de paro, a partir de este resultado, se integra el síndrome de Ellis-van Creveld. El síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) (MIM 225500) es un trastorno congénito, con un patrón de herencia autosómico recesivo que condiciona talla baja no proporcionada. Los individuos afectados representan aproximadamente 1 de cada 60 000 a 200 000 nacidos vivos, se ha reportado mayor incidencia en descendientes de parejas consanguíneas. En este trastorno, a parte de la talla baja, presenta: polidactilia postaxial, dismorfias faciales y piezas dentales displásicas, también se han reportado cardiopatías hasta en el 60 % de los pacientes, lo cual condiciona una disminución en la esperanza de vida (12), lo cual corresponde con los hallazgos clínicos que se determinan en la paciente,

El síndrome de Ellis-van Creveld es una afección rara con alrededor de 300 casos reportados, entre los cuales, muy pocos han sido pacientes mexicanos. Se han publicado una alta frecuencia de este síndrome en comunidades de endogamia como la población Amish, en México se ha reportado una mutación recurrente en el exón 12 del gen *EVC* c.1678G>T (10). En el presente documento se reporta una paciente con síndrome de Ellis-van Crevel, no comparte la mutación que se ha encontrado de manera

recurrente en México, y resultó heterocigota compuesta, sin embargo, el fenotipo es similar a los casos reportados por Ibarra Remires et al.

En la presentación de los casos 2 y 3, es posible advertir la gran similitud fenotípica que existe entre ambos, los datos clínicos que destacaron fueron: talla baja, múltiples frenillos labiales, oligodoncia, tórax corto, policactilia postaxial documentada, genu varo, esto aunado a la coincidencia en que se trata de pacientes del sexo femenino, adolescentes, con un año de diferencia en cuanto a edad, sugería que se trataba de la misma entidad, lo que se consideró inicialmente, sin embargo, posterior al análisis del estudio molecular, como se informa, resultaron de mutaciones en el gen EVC2, sin embargo, el caso 2 corresponde a una mutación en estado hererócigoto, y en el caso 3 se determina heterocigoto compuesto, por lo cual se trata de dos entidades distintas, a partir de esta información cambia de manera radical el asesoramiento genético que se brinda a cada una, tratándose en el caso 2 un patrón de herencia autosómico dominante, y el caso 3 correspondiente a herencia autosómico recesivo. El reporte de estos casos evidencia la importancia que implica el llegar a un análisis a nivel molecular de las enfermedades, y las implicaciones que conlleva en el asesoramiento genético que se brinda a las familias.

En el Caso 4, se presenta un paciente femenino, de la cual se advierte sobre su padecimiento desde el nacimiento, como manifestaciones iniciales, las cuales fueron detectadas por la madre, ausencia de uñas, zonas alopécicas en cuero cabelludo, durante el desarrollo presenta un retraso global, a partir de lo cual se inicia un abordaje multidisciplinario. Presentaba múltiples defectos congénitos mayores y menores, de los cuales, llamaban la atención, peso y talla menores al percentil 3, dismorfias faciales, alteraciones en derivados ectodérmicos: uñas, cabello y piel, alteraciones en sistema nervioso, por lo cual entre los principales diagnósticos diferenciales se considera displasia ectodérmica, que involucra afección al sistema nervioso central, sin embargo no se integra algún síndrome específico, por lo cual se considera candidata a estudio molecular.

En 1987, Ritscher y Schinzel informan sobre dos hermanas caucásicas con alteraciones craneofaciales similares (macrocefalia, frente prominente, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal deprimido y pabellones auriculares de baja implantación) más alteraciones cerebelosas y defectos cardiacos congénitos. Proponen la descripción de un síndrome “nuevo” en hijas nacidas de padres sanos, lo que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo (22). Las características craneofaciales coinciden con las descritas en la paciente, las cuales, sumadas a la

malformación de Dandy-Walker, que también presentaba la paciente del Caso 4, sugiere que se trata de la misma entidad. Se ha documentado que las alteraciones cardíacas (principalmente defectos septales) y cerebelosas se presentan en aproximadamente el 80 % de los pacientes, sin embargo, las características craneofaciales pueden ser una herramienta diagnóstica de mayor importancia, debido a que se describe como una constante (5). En el abordaje integral que se realiza a la paciente, se advierte sobre dismorfias craneofaciales más alteraciones estructurales en sistema nervioso central, no así, alteraciones a nivel cardiovasculares, lo cual coincide con lo reportado acerca del síndrome de Ritscher-Schinzel, tomando como signos prioritarios para la integración diagnóstica las características craneofaciales, y en segundo término, alteraciones en sistema nervioso y cardiopatías congénitas.

Se realizó exoma completo a la paciente del Caso 4, obteniéndose como resultado una mutación en estado homocigoto en el gen WASHC5, que resulta de una transversión de una timina por una guanina en la posición 2735 de DNA codificante, lo que condiciona el cambio de una leucina por una arginina en el residuo de aminoácidos 912, variante que no ha sido reportada en las bases de datos internacionales consultadas para este trabajo. El gen WASHC5 contiene 28 exones y abarca 59.7 kb de DNA, codifica para la proteína estrumpelina, de 134 Kd (31), altamente conservada (desde las plantas hasta los humanos) y expresada de manera ubicua. Se piensa que tiene múltiples dominios transmembrana, con la región N-terminal (aminoácidos 1-240) que comprenda seis hélices α y dos segmentos de hebras β , la región central (aminoácidos 241-971) que comprende dominios de repetición y la región C-terminal (residuos 792-1159) (5). Por lo cual se concluye que la mutación encontrada corresponde a la región C-terminal de la proteína estrumpelina. Mutaciones en estado homocigoto en el gen WASHC5 condicionan el Síndrome de Ritscher-Schinzel 1 (MIM 220210), también es conocido como síndrome 3C debido a que presenta alteraciones craneofaciales, defectos cardíacos congénitos y malformaciones cerebrales y cerebelosas (32). Se han informado mutaciones en estado heterocigoto en este gen, que se asocia a Paraplejía espástica 8 (MIM 603563), que corresponde a un trastorno neurológico caracterizado por espasticidad progresiva en miembros inferiores e hiperreflexia, lo cual condiciona alteraciones de la marcha (33). Elliott et al informan en 2013 el primer informe en identificar un gen específico (WASHC5) implicado en el síndrome de Ritscher-Schinzel, los pacientes reportados en su trabajo no mostraron un fenotipo neuromuscular progresivo, como sí ocurre en la Paraplejía espástica 8, y lo explica debido a que los dominios N-terminal y de repetición de estrumpelina resultan intactos (5), lo cual coincide con la paciente aquí reportada, en la cual se reporta una mutación de sentido

equivocado que condiciona el cambio en el residuo de aminoácido 912, sin causar alteración en los dominios de repetición y N-terminal; lo cual, se asocia a la evolución informada en la paciente, en la que no se ha detectado deterioro neurológico progresivo.

El Caso 5 corresponde a un paciente masculino de 1 año y 7 meses, con antecedentes de presentación desde el nacimiento, episodios de hipertermia sin presencia de algún proceso infeccioso detectado, también menciona que continuamente refiere presentar calor, por lo que prefiere lugares con ambiente frío. En él se evidencia xerosis generalizada, pelo claro, delgado y escaso, cavidad oral únicamente con 2 piezas dentales superiores cónicas y uñas delgadas, soplo cardíaco y hernia umbilical. El resultado del estudio molecular reporta una mutación en estado homocigoto, que resulta de la transición de citosina por timina en la posición 362 de DNA codificante, lo cual condiciona el cambio de prolina por leucina en el residuo de aminoácidos 121; por lo cual se integra Displasia ectodérmica hipohidrótica con patrón de herencia autosómico recesivo. El mutante *EDARADD* heredado predominantemente forma un complejo con Wt-EDARADD, lo cual conduce a la prevención de la interacción entre Wt-EDARADD y EDAR de manera negativa dominante y a la disminución de la activación de NF- κ B. En un estado heterocigoto, el mutante EDARADD heredado recesivamente también es capaz de formar un complejo con Wt-EDARADD, que, de alguna manera, no afecta la afinidad entre EDAR y Wt-EDARADD, y por lo tanto no muestra los fenotipos de HED. Sin embargo, en un estado homocigoto, la mutación resulta en una disminución de la actividad NF- κ B muy probablemente debido a la afinidad reducida del mutante EDARADD con TRAF6. (1) Lo cual explica el fenotipo de DEH que se encuentra en el paciente. Existen muy pocos casos reportados con DEH por mutaciones en estado homocigoto por EDARADD, por lo que el resultado de este paciente resulta de gran valor para establecer una correlación genotipo-fenotipo.

En 4 de los 9 pacientes que se estudiaron en la presente investigación no se encontró alguna mutación causante de displasia ectodérmica, algo que concuerda con lo reportado en la literatura, que reporta hasta el 50 % de pacientes con diagnóstico clínico de DE sin confirmación por estudios de biología molecular, algo que abre la posibilidad de ampliar las herramientas diagnósticas, con capacidad de identificar otros tipos de mutaciones: como rearrreglos cromosómicos, grandes deleciones y duplicaciones, mutaciones intrónicas, las cuales, no sea posible identificarlas con las técnicas utilizadas.

Conclusiones

Se analizaron detalladamente las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes de estudio en los cuales se había realizado un diagnóstico clínico de displasia ectodérmica.

En los pacientes estudiados se determinaron variantes genéticas que participan en las vías de señalización EDA, WNT, p63 así como otras variantes no relacionadas con ellas.

Se realizó una asociación de las variantes genéticas con el desarrollo de estructuras ectodérmicas.

En un porcentaje de los pacientes estudiados no se logró la identificación de un gen causante de la enfermedad, por lo cual, se propone que en futuras investigaciones se amplíen las herramientas diagnósticas, en el análisis genético.

La etiología molecular y las vías de señalización causantes de Displasias Ectodérmicas ayudará al personal sanitario a integrar un diagnóstico preciso que permitirá tomar decisiones acerca del manejo, intervenciones, asesoramiento genético que se brinde a los pacientes afectados con algún tipo de Displasia Ectodérmica.

Referencias

1. Asano, Nobuyuki, et al. "Characterization of EDARADD Gene Mutations Responsible for Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia". *The Journal of Dermatology*, vol. 48, núm. 10, 2021, pp. 1533–1541, doi:10.1111/1346-8138.16044.
2. Cai, Zhensheng, et al. "Ectodysplasin A/Ectodysplasin A Receptor System and Their Roles in Multiple Diseases". *Frontiers in Physiology*, vol. 12, 2021, p. 788411, doi:10.3389/fphys.2021.788411.
3. Deshmukh, Seema, y S. Prashanth. "Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review". *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, vol. 5, núm. 3, 2012, pp. 197–202, doi:10.5005/jp-journals-10005-1165.
4. "DNeasy Blood & Tissue Kits". *Qiagen.com*, <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/dneasy-blood-and-tissue-kit/>. Consultado el 24 de agosto de 2022.
5. Elliott, Alison M., et al. "A Novel Mutation in KIAA0196: Identification of a Gene Involved in Ritscher-Schinzel/3C Syndrome in a First Nations Cohort". *Journal of Medical Genetics*, vol. 50, núm. 12, 2013, pp. 819–822, doi:10.1136/jmedgenet-2013-101715.
6. Enthart, Andreas, et al. "Solution Structure and Binding Specificity of the P63 DNA Binding Domain". *Scientific Reports*, vol. 6, núm. 1, 2016, doi:10.1038/srep26707.
7. "Entry - *607261 - EVC CILIARY COMPLEX SUBUNIT 2; EVC2 - OMIM". *Omim.org*, <https://www.omim.org/entry/607261?search=evc2&highlight=evc2>. Consultado el 24 de agosto de 2022.
8. Fisher, Matthew L., et al. "P63-Related Signaling at a Glance". *Journal of Cell Science*, vol. 133, núm. 17, 2020, p. jcs228015, doi:10.1242/jcs.228015.
9. García-Martín, P., et al. "Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Molecular Review". *Actas Dermo-Sifiliográficas*, vol. 104, núm. 6, 2013, pp. 451–470, doi:10.1016/j.adengl.2013.05.001.
10. Ibarra-Ramirez, Marisol, et al. "Phenotypic variation in patients with homozygous c.1678G>T mutation in EVC gene: Report of two Mexican families with Ellis-van creveld syndrome". *The American journal of case reports*, vol. 18, 2017, pp. 1325–1329, doi:10.12659/ajcr.905976.
11. Kawasaki de Araujo, Tânia, et al. "ADULT Phenotype and Rs16864880 in the TP63 Gene: Two New Cases and Review of the Literature". *Molecular Syndromology*, vol. 8, núm. 4, 2017, pp. 201–205, doi:10.1159/000470025.

12. Louie, Ke'ale W., et al. "Molecular and Cellular Pathogenesis of Ellis-van Creveld Syndrome: Lessons from Targeted and Natural Mutations in Animal Models". *Journal of Developmental Biology*, vol. 8, núm. 4, 2020, p. 25, doi:10.3390/jdb8040025.
13. Martínez-Romero, María Carmen, et al. "EDA, EDAR, EDARADD and WNT10A Allelic Variants in Patients with Ectodermal Derivative Impairment in the Spanish Population". *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 14, núm. 1, 2019, p. 281, doi:10.1186/s13023-019-1251-x.
14. Monroy-Jaramillo, N., et al. "Mutational Spectrum of EDA and EDAR Genes in a Cohort of Mexican Mestizo Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, vol. 31, núm. 7, 2017, pp. e321–e324, doi:10.1111/jdv.14107.
15. Moore, K. L., y T. V. N. Persaud. *Embriología clínica. 11va ed.* ELSEVIER.
16. Nanda, Arti, et al. "TP63-Related Disorders: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature". *Dermatology Online Journal*, vol. 27, núm. 11, 2021, doi:10.5070/D3271156088.
17. Nieto-Benito, Lula María, et al. "Ectodermal Dysplasia with Congenital Adermatoglyphia (Basan Syndrome): Report of Two Cases Presenting with Extensive Congenital Milia". *Pediatric Dermatology*, vol. 38, núm. 2, 2021, pp. 530–532, doi:10.1111/pde.14512.
18. Nusse, Roel, y Hans Clevers. "Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities". *Cell*, vol. 169, núm. 6, 2017, pp. 985–999, doi:10.1016/j.cell.2017.05.016.
19. Oladnab, Morteza, et al. "Molecular Basis of Ectodermal Dysplasia: A Comprehensive Review of the Literature". *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*, vol. 41, núm. 2, 2021, p. 55, doi:10.4103/ejdv.ejdv_54_20.
20. Pinheiro, M., y N. Freire-Maia. "Ectodermal Dysplasias: A Clinical Classification and a Causal Review". *American Journal of Medical Genetics*, vol. 53, núm. 2, 1994, pp. 153–162, doi:10.1002/ajmg.1320530207.
21. Reyes-Realí, Julia, et al. "Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Clinical and Molecular Review". *International Journal of Dermatology*, vol. 57, núm. 8, 2018, pp. 965–972, doi:10.1111/ijd.14048.
22. Ritscher, D., et al. "Dandy-Walker(like) Malformation, Atrio-Ventricular Septal Defect and a Similar Pattern of Minor Anomalies in 2 Sisters: A New Syndrome?" *American Journal of Medical Genetics*, vol. 26, núm. 2, 1987, pp. 481–491, doi:10.1002/ajmg.1320260227.

23. Rozenberg, Julian M., et al. "Distinct P63 and P73 Protein Interactions Predict Specific Functions in mRNA Splicing and Polyploidy Control in Epithelia". *Cells (Basel, Switzerland)*, vol. 10, núm. 1, 2020, p. 25, doi:10.3390/cells10010025.
24. Schneider, Holm, et al. "Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia". *The New England journal of medicine*, vol. 378, núm. 17, 2018, pp. 1604–1610, doi:10.1056/nejmoa1714322.
25. "The Genetics of Ectodermal Dysplasia: A Review". *International Journal of Biosciences*, 2019, doi:10.12692/10.12692/ijb/14.5.389-393.
26. Visinoni, Atila F., et al. "Ectodermal Dysplasias: Clinical and Molecular Review". *American Journal of Medical Genetics. Part A*, vol. 149A, núm. 9, 2009, pp. 1980–2002, doi:10.1002/ajmg.a.32864.
27. Wright, John Timothy, et al. "Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway". *American Journal of Medical Genetics. Part A*, vol. 179, núm. 3, 2019, pp. 442–447, doi:10.1002/ajmg.a.61045.
28. Zheng, Jinglei, et al. "Tooth Defects of EEC and AEC Syndrome Caused by Heterozygous TP63 Mutations in Three Chinese Families and Genotype-Phenotype Correlation Analyses of TP63-Related Disorders". *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, vol. 7, núm. 6, 2019, p. e704, doi:10.1002/mgg3.704.
29. *Omim.org*, <https://www.omim.org/entry/103285>. Consultado el 24 de agosto de 2022.
30. *Omim.org*, <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/193530>. Consultado el 24 de agosto de 2022.
31. *Omim.org*, <https://www.omim.org/entry/610657>. Consultado el 24 de agosto de 2022.
32. *Omim.org*, <https://www.omim.org/entry/220210>. Consultado el 25 de agosto de 2022.
33. *Omim.org*, <https://www.omim.org/entry/603563>. Consultado el 25 de agosto de 2022.

Consentimiento informado



Gobierno de México



ISSSTE
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL



2020
LEONA VICARIO

"2020, Año de Leonora Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
GENÉTICA MÉDICA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

NOMBRE DEL ESTUDIO: IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE MUTACIONES EN LOS GENES INVOLUCRADOS EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN WNT, EDA Y TP63 Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES MEXICANOS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA

Lugar y fecha: _____

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no, deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado (a) Señor (a) se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en colaboración con la FES Iztacala de la UNAM, cuyo objetivo será identificar alteraciones en los genes involucrados en el desarrollo de estructuras ectodérmicas (formadas a partir de la capa embrionaria distal) como el sistema nervioso y la piel, en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica. El estudio tiene una duración de tres años (2020-2023), tiempo adecuado para reclutar 40 pacientes con criterios clínicos de displasia ectodérmica.

Se trata de una investigación financiada por el Programa De Apoyo A Proyectos De Investigación E Innovación Tecnológica (PAPIIT), por lo que no tendrá ningún costo para usted, ni para la Institución Médica.

El estudio tiene la finalidad de incrementar la detección de estos padecimientos, especialmente en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos, para establecer el diagnóstico correcto y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Los procedimientos que se utilizarán para desarrollar el estudio incluyen la valoración clínica de los pacientes, obtener datos personales, familiares y clínicos, tomar una muestra de saliva de la que se obtendrá DNA para su análisis genético e identificar variantes en genes involucrados en las vías de señalización WNT, EDA y TP63 (involucradas en la causa de las displasias ectodérmicas).

Su participación será VOLUNTARIA y GRATUITA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho de recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre". Si decide participar, puede retirarse del estudio en el momento que lo desee sin que esto influya sobre la atención que le ofrece el hospital para su enfermedad. El único compromiso para usted en esta investigación es permitir la valoración genética y la toma de una muestra biológica.

Ingresar en este estudio puede representar un beneficio directo al confirmar el diagnóstico de displasia ectodérmica, lo que permitirá a los médicos otorgar el riesgo de que se vuelva a presentar esta condición en otro miembro de la familia. Además, el estudio representa un beneficio indirecto al generar información que ayude a comprender como mutaciones (variantes genéticas) en estos genes pueden originar diferentes formas de la enfermedad, lo que explica la dificultad para establecer el diagnóstico. Sin embargo, su participación puede generarle molestias al invertir tiempo personal en este estudio al someterse a otra valoración clínica exhaustiva o incomodidad cuando se le tome una muestra de saliva con un hisopo.

En la recolección de datos personales se seguirán todos los principios que marca la ley en materia de manejo de la información: Licitud, calidad, consentimiento, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han



Página 1/2



Implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, o alteración.

En cuanto a las muestras biológicas obtenidas, no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación personal. Los códigos que identifican su muestra o información estarán disponibles para los investigadores del proyecto quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

El investigador se compromete a proporcionarle información actualizada referente a investigaciones similares, así como los avances obtenidos en este estudio; pero principalmente a entregarle los resultados del estudio, lo que permitirá confirmar el diagnóstico clínico y brindar riesgos de recurrencia en la familia. Los resultados obtenidos en esta investigación serán presentados de manera conjunta, en publicaciones y/o foros médicos, sin divulgar ninguna información personal.

El estudio se dará por terminado al completar el análisis de los resultados en el número de participantes incluidos y al término del plazo otorgado para realizar la investigación.

En caso de aceptar, llene con sus datos los espacios libres.

Yo _____, confirmo haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto y doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido, sin que esto afecte la atención que recibo del CMN'20 de Noviembre"

Firma del Participante _____

Domicilio: _____

No. Teléfono: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

(2) Nombre y firma _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. María del Carmen Chima Galán

Firma: _____

Teléfono de contacto: 5200 5003 ext. 14645.

Por razones personales revoco mi autorización para participar en este estudio.

Nombre y firma

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.





GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL



2020
LEONORA VICARIO

"2020, Año de Leonora Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
GENÉTICA MÉDICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

NOMBRE DEL ESTUDIO: IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE MUTACIONES EN LOS GENES INVOLUCRADOS EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN WNT, EDA Y TP63 Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES MEXICANOS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA

Lugar y fecha: _____

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al Investigador sobre cualquier duda que tenga, para si autoriza la participación de su hijo (a) o no, deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado (a) Señor (a) se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en colaboración con la FES Iztacala de la UNAM, cuyo objetivo será identificar alteraciones en los genes involucrados en el desarrollo de estructuras ectodérmicas (formadas a partir de la capa embrionaria distal) como el sistema nervioso y la piel, en pacientes mexicanos con diagnóstico de displasia ectodérmica. El estudio tiene una duración de tres años (2020-2023), tiempo adecuado para reclutar 40 pacientes con criterios clínicos de displasia ectodérmica.

Se trata de una investigación financiada por el Programa De Apoyo A Proyectos De Investigación E Innovación Tecnológica (PAPIIT), por lo que no tendrá ningún costo para usted, ni para la Institución Médica.

El estudio tiene la finalidad de incrementar la detección de estos padecimientos, especialmente en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos, para establecer el diagnóstico correcto y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Los procedimientos que se utilizarán para desarrollar el estudio incluyen la valoración clínica de los pacientes, obtener datos personales, familiares y clínicos, tomar una muestra de saliva de la que se obtendrá DNA para su análisis genético e identificar variantes en genes involucrados en las vías de señalización WNT, EDA y TP63 (involucradas en la causa de las displasias ectodérmicas).

Su participación de su hijo (a) será VOLUNTARIA y GRATUITA, usted puede decidir libremente otorgar la autorización de que su hijo (a) participe o no, esto no afectará su derecho de recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre". Si decide autorizar, puede retirar a su hijo (a) del estudio en el momento que lo desee sin que esto influya sobre la atención que le ofrece el hospital para su enfermedad. El único compromiso para usted en esta investigación es permitir la valoración genética de su hijo (a) y la toma de una muestra biológica.

Ingresar en este estudio puede representar un beneficio directo para su hijo (a) al confirmar el diagnóstico de displasia ectodérmica, lo que permitirá a los médicos otorgar el riesgo de que se vuelva a presentar esta condición en otro miembro de la familia. Además, un beneficio indirecto de este estudio, será la generación de información que ayude a comprender como mutaciones (variantes genéticas) en estos genes pueden originar diferentes formas de la enfermedad. Sin embargo, su participación puede generarle molestias al invertir tiempo personal en este estudio al someter a su hijo (a) a una valoración clínica exhaustiva o incomodidad cuando se le tome una muestra de saliva con el hisopo.

En la recolección de datos personales se seguirán todos los principios que marca la ley en materia de manejo de la información: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han



Página 1/2



GOBIERNO DE MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO



2020
LEONORA VICARIO

Implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger los datos personales de su hijo(a) y evitar daño, pérdida, o alteración.

En cuanto a las muestras biológicas obtenidas, no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación personal. Los códigos que identifican su muestra o información estarán disponibles para los investigadores del proyecto quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

El investigador se compromete a proporcionarle información actualizada referente a investigaciones similares, así como los avances obtenidos en este estudio; pero principalmente a entregarle los resultados del estudio, lo que permitirá confirmar el diagnóstico clínico de su hijo (a) y brindar riesgos de recurrencia en la familia. Los resultados obtenidos en esta investigación serán presentados de manera conjunta, en publicaciones y/o foros médicos, sin divulgar ninguna información personal.

El estudio se dará por terminado al completar el análisis de los resultados en el número de participantes incluidos y al término del plazo otorgado para realizar la investigación.

En caso de autorizar la participación de su hijo (a), llene con sus datos los espacios libres.

Yo _____ padre (madre) / representante legal, confirmo haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto y doy mi autorización para que mi hijo (a) _____ sea incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de retirarlo en cualquier momento si así lo decido, sin que esto afecte la atención que recibo del CMN*20 de Noviembre*

Firma del Padre (madre) representante legal _____

Domicilio: _____

No. Teléfono: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

(2) Nombre y firma _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica la participación de su hijo (a). He dado respuesta a todas sus dudas, con la finalidad de que pueda decidir libremente autorizar la participación. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. María del Carmen Chima Galán
Firma: _____

Teléfono de contacto: 5200 5003 ext. 14645.

Por razones personales, revoco la participación de mi hijo (a) en este estudio.

Nombre y firma

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.



2/2