

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS, ETIOLÓGICOS Y GENÉTICOS DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS AL NACIMIENTO: CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

M. L. Martínez-Frías<sup>1,2</sup>, E. Bermejo<sup>2</sup>, F. López-Grondona<sup>2</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>2</sup>, J. Mendioroz<sup>2</sup>, L. Cuevas<sup>2</sup>, J.M. Barcia<sup>3</sup>, M.J. Oliván del Cacho<sup>4</sup>, M.J. Espinosa<sup>5</sup>, F. Gómez<sup>6</sup>, P. Aparicio<sup>7</sup>, V. Félix<sup>8</sup>, A. García<sup>9</sup>, M.J. García<sup>10</sup>, M.S. Vázquez<sup>11</sup>, F. Centeno<sup>12</sup>, M.M. García<sup>13</sup>, J.J. Marco<sup>14</sup>, E. Galán<sup>15</sup>, H. Gómez<sup>16</sup>, M. Blanco<sup>17</sup>, J.A. López Soler<sup>18</sup>, L. Paísán<sup>19</sup>.

<sup>1</sup> ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. <sup>2</sup> ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>3</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Infanta Margarita. Cabra. <sup>4</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital General San Jorge. Huesca. <sup>5</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Valle del Nalón. Riaño. <sup>6</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Virgen del Toro. Mahón. <sup>7</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital General Yagüe. Burgos. <sup>8</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>9</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital General. Guadalajara. <sup>10</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. <sup>11</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital General Albacete. <sup>12</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Río Hortega. Valladolid. <sup>13</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Comarcal. Figueras (Girona). <sup>14</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. <sup>15</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Materno-Infantil-Hospital Regional Universitario. Badajoz. <sup>16</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Comarcal. Llerena (Badajoz). <sup>17</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Xeral. Vigo (Pontevedra). <sup>18</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia). <sup>19</sup> S<sup>o</sup> de Pediatría, Hospital de Donostia. San Sebastián.

## Summary

### Title: Diagnostic, etiologic, and genetic aspects of congenital ichthyoses at birth: Characteristics of the ECEMC cases

The Ichthyoses constitutes a large family of genetic skin diseases characterized by dry skin and variable degrees of blisters and scales. There are at least twenty varieties of ichthyosis, with a wide range of severity and associated symptoms, and genetic heterogeneity (autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked inheritance). The clinical symptoms, which are non-specific, may not be apparent.

We have attempted to provide a classification of the ichthyoses and some guidance for the diagnosis and management of these conditions. The present classification is based in the type of alteration of the skin layer, the molecular findings, the biochemical characteristics, and the family history. There are three main categories, which include different subgroups of ichthyoses:

1) Those that are caused by an altered process of keratinocytic differentiation (altered intermediate filaments/keratins). This category includes the following subgroups: a) Harlequin fetus; b) bullous erythroderma ichthyosiformis congenital; c) Ichthyosis bullosa of Siemens; d) Ichthyosis hystrix of Curth-Macklin; and e) Ichthyosis vulgaris.

2) Those that are caused by a deficient formation of the cornified envelope (transglutaminase 1 enzyme deficiency). In this category we include two main subgroups: a) Lamellar ichthyosis AR, which includes i) ichthyosis lamellar (IL1, IL2, IL3, IL4, and IL5), and ii) ichthyosiform erythroderma congenital nonbullous, and b) Nonlamellar ichthyosis and nonerythrodermic congenital ichthyosis AR.

3) Those caused by an abnormal steroid sulfatase (X-linked Ichthyosis).

In spite of having only data at birth and the lack of molecular analysis, we attempted to classify the ECEMC cases according to this classification using available clinical data. We also calculated the frequency of this disease identified at birth, and provide some guidance for the clinical diagnosis, the management of the affected newborn, and the information that should be offered to the parents.

**Key words:** Ichthyosis, collodion baby, harlequin fetus, frequency, etiology

## Introducción

Con el término de "ictiosis congénita" se hace referencia a una serie de trastornos congénitos de la queratinización que muestran una gran variabilidad en su expresión clínica. En general se caracterizan por una piel seca, con o sin escamas, y con o sin ampollas. Estas alteraciones de la piel se pueden presentar como único defecto del recién na-

cido (alteración aislada), o asociadas a otros problemas cutáneos y no cutáneos, habiéndose descrito en más de 20 síndromes. La variabilidad se observa también en cuanto a la etiología, y se han descrito distintas formas con modelos de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante y ligadas al cromosoma X.

La formación del estrato córneo, la capa más superficial de la epidermis humana (cuyas alteraciones dan lugar a las

ictiosis), es muy compleja, lo que sin duda influye en la gran heterogeneidad que tiene la ictiosis. Dentro de los queratinocitos, las células más numerosas de la epidermis, ocurren varios procesos importantes como: 1) la **cornificación**, que se produce al interactuar la proteína llamada *filagrina* con las *queratinas* (proteínas estructurales de los queratinocitos) para formar los *filamentos intermedios* del citoesqueleto celular mientras el queratinocito migra de la membrana basal a la capa córnea. 2) La **formación de la envoltura** celular córnea por dentro de la membrana celular, que está regulada en parte por las transglutaminasas, necesarias en general para que se formen los componentes más insolubles de la epidermis de los mamíferos. 3) La **formación de una envoltura lipídica** en el espacio extracelular necesaria para que la epidermis cumpla con su función de barrera protectora. 4) La **desescamación normal (fisiológica)**, que depende de la cohesión de las células ya totalmente cornificadas, de los lípidos, considerados como materiales cementantes, y de las modificaciones de la membrana celular.

De todos estos procesos, los más conocidos, estudiados y relacionados con las ictiosis son las alteraciones de la cornificación y las alteraciones de la envoltura córnea. Con los estudios de genética molecular se están identificando distintos genes localizados en diferentes cromosomas relacionados con ciertos tipos de ictiosis. También se ha identificado el llamado "complejo de diferenciación epidérmica (CDE)" en la región cromosómica 1q21 [Mischke y cols., 1996], que contiene 3 familias de genes que están estructural, funcional y evolutivamente relacionadas. Los genes que contiene el CDE juegan un papel muy importante en la diferenciación terminal de la epidermis humana [Marenholz y cols., 1996; 2001]. La primera familia del CDE consta, al menos, de 13 genes que codifican proteínas estructurales de la epidermis, incluyendo la involucrina, la lorincrina, y tres clases de pequeñas proteínas ricas en prolina. La segunda familia incluye la profilagrina y la tricoialina (precursores de la filagrina y la hialina), que participan en la formación de los filamentos intermedios asociados a las queratinas que son sintetizadas en la lámina granular de la epidermis. Ambos tipos de proteínas se unen en los queratinocitos durante la cornificación. La tercera familia de genes del CDE consiste en al menos 10 genes de proteínas fijadoras de calcio *S100* (*S100 calcium-binding proteins*).

Con los estudios moleculares se está obteniendo una información que, en cierta forma, permite comprender la gran heterogeneidad que muestran las ictiosis congénitas, así como la fisiopatología de la epidermis humana. Pero, en ausencia de la posibilidad de efectuar estudios moleculares en todos los recién nacidos con ictiosis, la heterogeneidad clínico-etiológica no sólo dificulta el diagnóstico sino que ha

impedido establecer una clasificación general y útil. Esto ha dado lugar a la existencia de toda una serie de clasificaciones y terminologías que complican más aún el problema. Sin embargo, es necesario disponer de una sistemática de forma que se pueda realizar una aproximación diagnóstica y evolutiva, así como estimar el riesgo de repetición familiar.

Para este trabajo, hemos tratado de establecer un ordenamiento (más que clasificación) de los diferentes tipos utilizando tanto las alteraciones de las capas superficiales de la piel, como los conocimientos bioquímicos, de genética molecular, y la historia familiar. No hemos considerado las ictiosis que se presentan en síndromes y cuadros malformativos.

## "Clasificación" u ordenamiento

En la Tabla 1, mostramos la clasificación que hemos estructurado, que no pretende ser ni la mejor, ni la única, pero que nos parece más clara y práctica para el clínico.

1. **Anomalías de la Cornificación.** Se producen por la **alteración estructural de las tonofibrillas**, que constituyen el esqueleto proteico de los queratinocitos. Se han descrito cinco tipos de ictiosis congénitas producidas por alteraciones de la queratinización:

a. **Feto arlequín:** Los recién nacidos con este tipo de ictiosis usualmente presentan bajo peso para la edad gestacional, y suelen morir dentro de la primera semana de vida. La piel aparece formada por grandes placas, que le dan el aspecto de una armadura, separadas por profundas grietas rojas que fragmentan la superficie dándole el aspecto del traje de un arlequín (Figura 1: a-1, a-2, a-3 y a-4). Pueden presentar ectropion y eclabion severos, los miembros permanecen rígidos y flexionados, y los dedos pueden ser hipoplásicos porque la alteración y rigidez de la piel no les permitió crecer. Desde 1963 [Nix y cols.], se considera que esta alteración autosómica recesiva es una forma diferente de la ictiosis lamelar (exfoliativa) congénita. El aspecto clínico del feto arlequín es parecido a la ictiosis lamelar en su forma de bebé colodión, aunque el pronóstico del feto arlequín es más grave. Stewart y cols. [2001], publicaron un caso de feto arlequín que tenía una deleción de novo en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.3), y propuso que el gen de esta ictiosis podría estar en la región delecionada. Basándose en los estudios bioquímicos y ultraestructurales, se considera que el defecto se produce por una alteración estructural de las tonofibrillas. Se ha sugerido la existencia de heterogeneidad genética y una división en tres tipos [Dale y cols., 1990; Akiyama y cols., 1998]. En los

tipos 1 y 2 la profilagrina se expresa pero no progresa a filagrina, mientras que en el tipo 3 no hay profilagrina. Estos tipos son clínicamente indistinguibles.

**b. Eritrodermia ictiosiforme bullosa (EIB), (también llamada hiperqueratosis epidérmica generalizada):**

Esta entidad, que tiene herencia autosómica dominante, es diferente de la forma no bullosa con herencia recesiva. Goldsmith [1976] usó el término hiperqueratosis epidermolítica para esta condición que se llama EIB cuando es generalizada, e **ictiosis histrix (IH)**, cuando es localizada, aunque no se puede descartar que sean entidades diferentes. El 94% de los pacientes con EIB presentan lesiones de la piel antes del primer año de vida. Al nacimiento pueden presentar un color rojo generalizado con ampollas. La EIB tiene una importante mortalidad perinatal y alta morbilidad debido a que las erosiones epidérmicas facilitan las infecciones. La hiperqueratosis, que es el mayor problema durante toda la vida, aparece más tarde. La variación en la altura de las escamas de la piel produce una apariencia de crestas por lo que se ha usado el término "hombre puerco-espín"; aunque se han descrito hasta seis fenotipos clínicos distintos. Se considera que la EIB puede ser producida por mutaciones en el gen que codifica las queratinas: K1 y K10. El queratoderma palmo-plantar es más prominente en los pa-

cientes con EIB que tienen mutaciones en el gen de la K1, que en los pacientes cuyas mutaciones afectan a la K10 [DiGiovanna y Bale, 1994]. Este tipo de ictiosis se ha relacionado con dos loci diferentes, uno en el cromosoma 17q21-22, y otro en el cromosoma 12q13 que contiene genes que codifican las queratinas tipo 2 [Bonifas y cols., 1992], lo que indica heterogeneidad genética.

**c. Ictiosis bullosa de Siemens:** Se considera que es una entidad diferente de la eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa, aunque el modelo de herencia es también autosómico dominante con alta penetrancia y sus rasgos clínicos son también muy similares [Schnyder, 1970]. Al nacimiento los afectados presentan eritema generalizado y en las semanas posteriores desarrollan una gran hiperqueratosis de color gris oscuro, afectando especialmente a los miembros superiores e inferiores, en particular a las zonas de flexión, en las que la hiperqueratosis tiene apariencia de líquen [Traupe y cols., 1986]. En general, la ictiosis congénita de Siemens tiene buena evolución y mejora con la edad, quedando limitada a las áreas de flexión. Sin embargo, como en el resto de los tipos de ictiosis, la variabilidad clínica es muy amplia. Siemens [1937], que fue quien diferenció esta entidad, destacó que la piel de los individuos afectados era, por lo general, frágil y con

TABLA 1

**CLASIFICACIÓN DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS EN RELACIÓN CON LOS TIPOS DE PROCESOS ALTERADOS**

**1. Anomalías de la Cornificación: Alteración de las tonofibrillas (queratinas)**

- a) Feto Arlequín (Autosómico Recesivo-AR)
- b) Eritrodermia ictiosiforme congénita Bullosa (hiperqueratosis epidérmica generalizada):  
Locus: 17q21-22; 12q13 (Autosómico dominante-AD)
- c) Ictiosis tipo bullosa de Siemens (locus 12q11-q13) (AD)
- d) Ictiosis histrix de Curth-Macklin (locus 12q13) (AD)
- e) Ictiosis vulgaris. Locus 1q21. AD.

**2. Formación envoltura córnea: Alteración de la Transglutaminasa 1 (TGM1)**

A. Ictiosis lamelar congénita autosómica recesiva (Bebé colodión)

a) Ictiosis lamelar

1. IL1: Locus 14q11.2

2. IL2: Locus 2q34

3. IL3: Locus 19p12-q12

4. IL4 (NCIE2): Locus 3p21

5. IL5: Locus 17p13.2-13.1

} Estas tres son formas NO eritrodérmicas

→ Con eritrodermia

→ Sin eritrodermia ni queratodermia palmoplantar

b) Eritrodermia ictiosiforme Congénita No Bullosa AR: Locus: 17p13.1; 14q11.2, y otras AD

B. Ictiosis congénita no lamelar y no eritrodérmica AR. Ligamiento en 19p13.2-p13.1

**3. Alteración de la Sulfatasa esteroidea: Ictiosis Ligada al X**

tendencia a perder las escamas externas de la piel dejando áreas "desnudas" como si estuvieran sufriendo una muda de la piel (que llamó "Mauserung"). Estos pacientes nunca presentan eritrodermia.

Por estudios moleculares [Kremer y cols., 1994; Steijlen y cols., 1990] de las personas afectadas, se obtuvo ligamiento en la región del cromosoma 12q11-q13, en donde se localiza el gen de la queratina 2 (K2), y se excluyó ligamiento para el de la queratina 1 (K1) que se localiza en el cromosoma 17 en pacientes con eritrodermia ictiosiforme bullosa. Estos resultados, que confirman que ésta es una entidad diferente de la EIB, permiten un diagnóstico diferencial a nivel del ADN.

- d. **Ictiosis histrix de Curth-Macklin:** Esta forma de ictiosis que presenta placas hiperqueratósicas localizadas, sobre todo en las articulaciones, fue identificada por primera vez en 1954 por Curth y Macklin, y fue estudiada posteriormente por otros autores [Ollendorff-Cruth y cols., 1972; Anton-Lamprech y cols., 1978], que mediante microscopía electrónica identificaron alteraciones de las tonofibrillas. En 1993, Bonifas y cols., mediante análisis de ligamiento excluyeron su relación con el grupo de genes de la queratina localizados en el cromosoma 12q y en el cromosoma 17q, y concluyeron que la estructura de los filamentos intermedios de queratina podría ser modificada por alteración de otros genes. No obstante, Sprecher y cols. [2001], estudiando 3 generaciones de una familia con este tipo de ictiosis, mediante análisis de ligamiento, también descartaron las regiones 1q, 17q, y 18q, pero encontraron ligamiento con el grupo de queratinas tipo II localizado en el cromosoma 12q. El siguiente análisis de mutaciones reveló una mutación en el gen de la queratina 2, el KRT1, que es uno de los 8 tipos identificados dentro del grupo (cluster) de la queratina 2 que se localiza en el cromosoma 12q13. Por tanto, este tipo de ictiosis podría estar localizada en el cromosoma 12q13, en relación con la queratina 2, pero no se puede excluir que tenga heterogeneidad genética.

- e. **Ictiosis vulgaris:** Ésta es la forma más frecuente de ictiosis. Se hereda con un patrón autosómico dominante y se considera clínicamente distinguible de la variedad ligada al cromosoma X. Histológicamente la piel de la ictiosis vulgaris es atrófica, mientras que la de la ligada al cromosoma X es hipertrófica. La afectación de la piel aparece después del tercer mes de vida y afecta a pocas áreas del cuerpo. Las lesiones raramente se observan en las axilas y fosas antecubital y poplíteas, mientras que las palmas de las manos y las plantas de los pies las muestran frecuentemente. Aunque la afectación es generalmente leve, puede variar muchí-

simo con el clima y la humedad, y muchos pacientes presentan asma, eczema y fiebre alta. Se han encontrado casos con elevación de la arilsulfatasa pero no de la sulfatasa esteroidea [Meyer y cols., 1982]. Sin embargo, también se ha observado que la profilagrina y la filagrina estaban reducidas o ausentes en 5 pacientes de dos familias [Sybert y cols., 1985]. Zhong y cols. [2003] no identificaron mutaciones en el gen de la filagrina, pero el análisis de ligamiento identificó un locus en el cromosoma 1q22, dentro del CDE.

2. **Anomalías de la envoltura córnea.** Estas ictiosis son causadas por alteraciones del gen de la transglutaminasa queratinocítica. Tradicionalmente se denominaron con el término genérico de **Ictiosis congénitas autosómicas recesivas** (*Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis-ARCI*). Se presentan generalmente al nacimiento en la forma que se conoce como "bebé colodión", por presentar la piel tersa, transparente y brillante como si el bebé estuviera envuelto con una lámina de colodión. Este tipo de ictiosis puede progresar dando espectros evolutivos muy diferentes. De hecho, tras distintos estudios moleculares y bioquímicos, hoy podemos establecer los siguientes grupos y subgrupos (Tabla 1):

**A. Ictiosis lamelares congénitas (Bebé colodión) autosómicas recesivas.**

Constituyen un grupo de ictiosis que son clínica y genéticamente heterogéneas, entre las que se pueden distinguir dos tipos: a) ictiosis lamelar, y b) eritrodermia ictiosiforme no bullosa. Clásicamente los pacientes con ictiosis lamelar presentan aspecto de bebé colodión, aunque a los pocos días o semanas cambian a una piel con descamación. Clínicamente la diferenciación entre estos tipos es muy difícil la mayoría de las veces.

- a. **Ictiosis lamelar.** Desde el punto de vista de las alteraciones génicas, se han identificado hasta 5 tipos distintos de Ictiosis lamelar. No se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo, ni tampoco diferencias clínicas entre los tipos de ictiosis relacionados con la mutación *Transglutaminasa 1* (TGM1) y los otros tipos que no tienen esta mutación. De hecho, en pacientes con eritrodermia congénita no bullosa [Laiho y cols., 1997] se han observado también mutaciones en la TGM1.

1. **Ictiosis lamelar 1 (IL1):** Se caracteriza por placas oscuras que forman como una armadura. A veces, los niños al nacer tienen aspecto similar al bebé arlequín, pero la evolución es muy diferente. No tienen eritrodermia, pero pueden presentar hiperqueratosis palmar y plantar y una significativa tirantez de la piel de la cara que puede asociarse con ectropion (que si no se trata,

puede dar lugar a ceguera) y eclabion. Estos niños presentan alopecia, hipohidrosis y otras alteraciones que pueden producir la muerte durante el primer mes de vida debido a sepsis, pérdida de electrolitos y proteínas, entre otras complicaciones. Sin embargo, en otros casos los problemas de la piel se curan completamente. En más del 50% de los afectados la ictiosis está producida por mutaciones en el gen que codifica la enzima TGM1, que se ha localizado y secuenciado en el cromosoma 14q11.2 [Polakowska y cols., 1991; Kim y cols., 1992; Yamanishi y cols., 1992; Parmentier y cols., 1996]. La secuenciación del gen de la TGM1 ha revelado, al menos, 7 mutaciones sin sentido diferentes y una mutación "splice". Estas mutaciones en el gen de la TGM1 son la causa de la ictiosis lamelar que se considera como ictiosis lamelar 1 (IL1), aunque hay casos clínicamente iguales que no presentan la mutación.

2. **Ictiosis lamelar 2 (IL2):** Es también una ictiosis autosómica recesiva no eritrodérmica que presenta un espectro clínico similar y tan amplio como la IL1, pero en la que el locus del gen se encuentra en el cromosoma 2q34. Se ha relacionado con mutaciones del gen de la proteína ABCA12 (*ATP-binding cassette A12*), que pertenece a una superfamilia de proteínas de membrana que transportan una variedad de sustancias a través de las membranas extra e intracelulares [Lefebvre y cols., 2003]. Estos autores han identificado 5 mutaciones sin sentido en el gen ABCA12, y consideran que esta proteína podría actuar en el transporte de lípidos en los queratinocitos.
3. **Ictiosis lamelar 3 (IL3):** Es una forma clínicamente igual a la IL1, también no eritrodérmica. Fischer y cols. [2000], identificaron el gen responsable de este tipo en el cromosoma 19p12-q12.
4. **Ictiosis lamelar 4 (IL4):** Es una ictiosis lamelar eritrodérmica, cuyo locus se localizó en la región cromosómica 3p21 [Fischer y cols., 2000]
5. **Ictiosis lamelar 5 (IL5):** Krebsova y cols. [2001], estudiando una familia turca y otra familia alemana con ictiosis autosómica recesiva, en la que no existía ni eritrodermia destacable ni queratodermia palmoplantar, obtuvieron ligamiento en la región cromosómica 17p13.2-p13.1. La familia alemana mostraba una forma de ictiosis leve con escamas adherentes marrón claro que no cambiaron con la edad. Uno de sus miembros nació con la membrana del bebé colodión, pero

la perdió posteriormente y quedó con escamas secas y un leve eritema. Sin embargo, el mismo tipo de ictiosis presente en una familia árabe, no mostró ligamiento ni en 17p ni en ninguno de los loci previamente descritos, lo que indica de nuevo heterogeneidad genética.

b) **Eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa:** Se han descrito casos con modelos de herencia autosómica recesiva y autosómica dominante.

1. **Autosómica recesiva:** Se caracteriza por una eritrodermia importante y escamas blancas, finas, superficiales y semi-adherentes. Hasta el 90% de los recién nacidos afectados también presentan el aspecto clínico de bebé colodión. Los pacientes suelen tener queratodermia palmoplantar, frecuentemente con fisuras dolorosas y contracturas de los dedos. En la mitad de los casos hay hipoplasia o distrofia de uñas con hiperqueratosis subungueal. Este tipo también presenta ectropion, eclabion, afectación del cuero cabelludo, y pérdida de cejas y pestañas, con una frecuencia incluso superior a la que se observa en la IL1. Los recién nacidos pueden tener retraso del crecimiento, oligofrenia, parálisis espástica, hipoplasia genital, hipotriquia, y acortamiento de la esperanza de vida [Heimendinger y Schnyder, 1962, Arce y Berchmans, 1969]. Desde el punto de vista molecular, se han encontrado mutaciones en la TGM1, igual que en la ictiosis lamelar autosómica recesiva [Laiho y cols., 1997; Akiyama y cols., 2001]. Sin embargo, también se ha propuesto que mutaciones en otros genes como el gen de la 12R-lipooxigenasa (ALOX12B), y de la lipooxigenasa-3 (ALOXE3), podrían participar en este tipo de ictiosis [Jobard y cols., 2002].
2. **Autosómica dominante:** El aspecto clínico muestra también un espectro de manifestación variable y muy similar a las otras ictiosis lamelares autosómicas recesivas, sin embargo tienen prurito. Incluso pueden nacer con el aspecto típico de bebé colodión, pero la expectativa de vida no es tan corta como en la forma recesiva. Aunque las familias descritas muestran un patrón de herencia autosómico dominante, al menos dos personas que eran portadores obligatorios, no expresaron la ictiosis [Traupe y cols., 1984; Rossmann-Ringdahl y cols., 1986; Toribio y cols., 1986; Larregue y cols., 1986]. Por análisis de cromatografía se observó que el patrón de lípidos de las escamas era diferente del observado en la ictiosis lamelar autosómica recesiva [Melnik y cols., 1989].

### B. Ictiosis congénita no lamelar no eritrodérmica autosómica recesiva

En el año 2000 Virolaine y cols., publicaron una familia en la que todos los miembros afectados presentaban un tipo de ictiosis no lamelar y no eritrodérmica cuyo fenotipo no se parecía ni a la ictiosis lamelar clásica ni a la eritrodermia congénita ictiosiforme.

Las escamas de los pacientes descritos por Virolaine y cols. [2000], eran blancas y finas, y no presentaban ni eritema ni ectropion. Estas escamas eran más prominentes en las rodillas, codos y orejas. Las palmas de las manos y plantas de los pies tenían excesivas líneas. Sin embargo, al nacimiento, algunos casos tenían el aspecto clínico típico de bebé colodión.

El estudio génico reveló ligamiento en el cromosoma 19, en la región 19p13.2-p13.1. Los pacientes compartían dos conjuntos de haplotipos sugiriendo que el modelo de herencia era autosómico recesivo [Virolaine y cols., 2000].

### 3. Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X: Hay descritos dos tipos:

a) **Con deficiencia de las enzimas sulfatasa esteroidea y arilsulfatasa.** Este tipo de ictiosis es uno de los más estudiados desde que se observó una correlación entre la deficiencia placentaria de sulfatasa esteroidea/arilsulfatasa y el nacimiento de varones afectados con ictiosis [Koppe y cols., 1978]. Esta observación fue documentada posteriormente cuando se determinó que todos los pacientes con ictiosis ligada al cromosoma X tenían esta deficiencia enzimática, mientras que pacientes que tenían la forma de ictiosis autosómica dominante tenían una actividad normal de la sulfatasa esteroidea/arilsulfatasa [Shapiro y cols., 1978]. Los varones afectados muestran escamas generalizadas que aparecen muy pronto después del nacimiento. Puede presentarse asociada una opacidad corneal que no suele afectar a la visión. El gen se ha localizado en el Xp22-pter.

b) **Sin deficiencia de la enzima sulfatasa esteroidea.** En 1995, Robledo y cols., describieron una familia con ictiosis que mostraba una historia familiar totalmente compatible con la herencia recesiva ligada al cromosoma X. Sin embargo, los niveles de la sulfatasa esteroidea eran normales y tras estudios moleculares se constató que no tenía mutaciones en el gen de la sulfatasa esteroidea cuyo locus está en Xp22.3. Esos autores concluyen que debe haber una forma de ictiosis recesiva ligada al cromosoma X producida por mecanismos diferentes a los

de la deficiencia placentaria de la sulfatasa esteroidea.

## Casos del ECEMC: Dificultades diagnósticas, frecuencia y características

### 1. Dificultades diagnósticas

Son varios los aspectos que hemos de considerar al comentar los casos del ECEMC con ictiosis congénita. Primero, que según la metodología del ECEMC, se consideran como casos todos los recién nacidos en los hospitales participantes que presenten algún defecto mayor y/o menor, identificable con los métodos habituales de exploración de los neonatos, durante los tres primeros días de vida. Esto implica que aquellas alteraciones del desarrollo embrionario y fetal que tenga su manifestación clínica más allá de los tres primeros días de vida, no se van a incluir en el estudio. Por consiguiente, algunos de los tipos de ictiosis de aparición posterior al periodo neonatal, no se incluyen en este trabajo, que recoge sólo los tipos que se manifiestan durante los primeros tres días de vida. Esta limitación en el tiempo del diagnóstico va a dificultar también la posibilidad de identificar los diferentes tipos ya que, como se ha indicado en los párrafos anteriores, muchos de ellos presentan la misma clínica al nacer y sólo se diferencian en la evolución. Segundo, que al no disponer de los estudios moleculares necesarios para identificar los tipos de mutaciones génicas que hoy se conocen, ni otros tipos de estudios complementarios, la dificultad para poder encuadrar los casos es aún mayor. A pesar de ello, hemos establecido los grupos que se indican en la Tabla 2, algunas de cuyas manifestaciones clínicas se presentan en las Figuras 1 y 2.

En la Figura 1, los casos a-1, a-2, a-3 y a-4, corresponden a un mismo niño con el diagnóstico de feto arlequín, igual que el caso b. Podemos apreciar la piel seca, separada por grietas rojas y grandes, la contracción de los miembros, el ectropion y el eclabion característicos de este tipo de ictiosis. Estos dos casos tienen un peso (media 1.845 gr) una talla (media 45 cm), y un perímetro cefálico (media 28 cm) que son significativamente menores que los de los recién nacidos sin defectos congénitos, que es lo observado en los casos descritos. Un dato interesante es que los padres eran muy jóvenes, 16 y 17 años las madres y 17 y 18 los padres.

En esta misma Figura 1, podemos apreciar que el caso indicado como c-1 y c-2 es un niño muy parecido al arlequín, pero que muestra una piel brillante parecida a la del bebé colodión, lo que dificultaba el diagnóstico. Este pudo hacerse, ya que tenía un hermano anterior (caso d), que pre-

sentaba todas las características clásicas del bebé colodión con una expresión menos grave, por lo que pudimos considerar que ambos hermanos presentaban diferentes grados de severidad de un bebé colodión típico de la ictiosis lamelar autosómica recesiva. Otros casos también con diagnóstico clínico de bebé colodión, en distintos grados, son los tres niños señalados como, e, f-1, f-2, f-3, y el g, de la Figura 1.

Aunque la identificación clínica del resto de tipos de ictiosis es más difícil al nacimiento, el caso de la Figura 2, señalado como h-1, h-2, y h-3, presenta un tipo de descamación en el que las escamas son finas, blancas, superficiales y semi-adherentes, junto con eritrodermia. Estas características nos inclinan a considerarlo como un caso de eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa. Por otra parte, el caso indicado como i-1, i-2 e i-3 de la misma Figura 2,

aunque se describió como eritrodermia ictiosiforme ampollosa, nos parece que lo que muestra en los dedos de las manos y pies, son fisuras de la piel y no ampollas. Además, aunque no se describe, parece que las uñas son distróficas y la evolución (i-3) muestra escamas marrones, junto con las fisuras en las zonas de flexión (i-3). Por todo esto, creemos que este niño puede presentar una de las formas de eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa. Por último, el caso indicado como j-1, j-2 y j-3 (Figura 2), venía descrito como "ictiosis congénita ampollar", y, aunque en las fotos no se observan las ampollas, lo hemos dejado con ese diagnóstico de eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa, al no disponer de más información.

## 2. Frecuencia y características

De los 35 casos en los que se diagnosticó ictiosis al nacer, 34 fueron recién nacidos vivos (RNV) lo que da una frecuencia de 1 caso por cada 60.312 RNV. Como se puede observar en la Tabla 2, el grupo más numeroso corresponde al "bebé colodión" que hemos separado en los casos en los que había evidencias familiares para considerarlos dentro de los tipos AR, y en los que no teníamos esas evidencias. Por tanto, la ictiosis lamelar (incluyendo los dos tipos), tiene una frecuencia de 1/107.927 RNV. Estas dos cifras de frecuencia, deben ser consideradas como estimaciones mínimas, por varios motivos. En primer lugar, porque representan sólo la frecuencia de los casos diagnosticados al nacimiento (tres días de vida), y porque se han excluido las ictiosis que forman parte de distintos síndromes. En segundo lugar, porque las formas menos graves han podido pasar desapercibidas y haberse diagnosticado después del periodo neonatal. Por último, porque es muy posible que muchos de los 10 casos incluidos en el grupo en el que el tipo de ictiosis no está especificado, pueden tener cualquiera de los tipos de ictiosis lamelar (bebé colodión).

TABLA 2

### GRUPOS DE NIÑOS CON ICTIOSIS ESTUDIADOS, POBLACIÓN TOTAL DE NIÑOS MALFORMADOS Y POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS ANALIZADA

GRUPOS	TIPO DE ICTIOSIS EN NIÑOS RECIÉN NACIDOS	NÚMERO DE CASOS
1	Feto arlequín	2
2	Eritrodermia ictiosiforme congénita NO bullosa	1
3	Ictiosis lamelar (bebé colodión) AR	8
4	Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia no definida	11
5	Eritrodermia ictiosiforme congénita BULLOSA	3
6	Ictiosis sin más especificación	10
Resto de niños malformados		33.328
<b>TOTAL RECIÉN NACIDOS</b>		<b>2.050.606</b>

TABLA 3

### SOMATOMETRÍA DE LOS NIÑOS DEL ECEMC CON ICTIOSIS LAMINAR, EN DOS GRUPOS, EN RELACIÓN CON LOS NIÑOS CONTROLES SANOS

DEFECTOS	ICTIOSIS LAMELAR AR			ICTIOSIS LAMELAR HERENCIA NO DEFINIDA			CONTROLES		
	Nº	MEDIA	DE	Nº	MEDIA	DE	Nº	MEDIA	DE
Peso	8	2.764,38**	563,28	11	2.736,82***	564,17	32.108	3.291,72	481,14
Edad Gestacional	6	37,33**	2,29	10	37,70**	1,68	30.320	39,36	1,81
Perímetro Cefálico	4	33,00	1,00	3	34,67	1,25	12.181	34,25	1,55
Talla del R.N.	4	47,75*	1,92	3	50,00	2,16	12.206	49,67	2,33

\*p<0,05; \*\* p<0,001; \*\*\*p<0,0005

En la Tabla 3 se muestran las características de los recién nacidos con los dos grupos de ictiosis lamelar en cuanto a las medias de peso, edad gestacional, perímetro cefálico y talla, en comparación con una muestra de niños sanos, que corresponden a los controles de la base de datos del ECEMC. Los dos grupos de niños afectados muestran un peso significativamente menor que los controles (una disminución superior a 500 gr). De hecho, el peso medio de los casos corresponde al peso normal para un recién nacido de 34,5 semanas de gestación. La media de las semanas de gestación también se reduce significativamente en relación con los controles en alrededor de 2 semanas, pero no lo suficiente para justificar la bajada de peso. En cuanto a la talla, aunque la muestra es muy pequeña, en el grupo con herencia AR, la diferencia con los controles alcanza un nivel de significación al 5% (Tabla 3). Estos datos no son sorprendentes ya que la somatometría de estos niños va a estar muy condicionada por la gravedad, especialmente la talla cuando existan contracturas de miembros inferiores debido a la rigidez de la piel, sobre todo en los bebés colodión más graves.

## Comentarios

Las ictiosis congénitas son el resultado de mutaciones génicas que alteran la formación de la epidermis, sobre todo de los procesos de cornificación. La epidermis tiene una estructura compleja y una fisiología altamente organizada y controlada. En las capas periféricas se producen importantes procesos, como los ya comentados, que deben mantenerse en equilibrio. Cualquier factor que altere ese equilibrio dará lugar a algún tipo de enfermedad de la piel. Así, al final de la diferenciación, las células epidérmicas adquieren en la parte intracelular de la membrana plasmática un depósito grueso de proteínas como envoltura cornificada. Esta envoltura es el componente más insoluble de la epidermis y se estructura mediante el entrecruzamiento de ciertas sustancias por la acción de las transglutaminasas; que son enzimas capaces de formar interconexiones entre las numerosas proteínas estructurales del estrato corneo de la epidermis, facilitando el paso de los queratinocitos a remanentes cornificados. Pero se necesita, además, la formación de una envoltura de lípidos sobre la superficie de

FIGURA 1



FIGURA 2



los queratinocitos epidérmicos como un componente necesario para la función de barrera [Nemes y cols., 1999]. En general, se ha observado que la transglutaminasa 1, tiene un papel doble en la formación de la barrera epidérmica.

En las últimas décadas, con los avances en la genética molecular, se ha producido un espectacular incremento en el conocimiento etiológico de este grupo de patologías congénitas. Como se puede intuir por el resumen que hemos hecho, hoy se acepta que en la formación de la epidermis humana participan una gran cantidad de genes, que se localizan tanto en cromosomas diferentes, como formando grupos en el mismo cromosoma ("clusters"), además de la participación de otros que actúan en la regulación y expresión de ciertos genes. Por ejemplo, los genes de las queratinas 1 y 2, forman un *cluster* en la región cromosómica 12q13, el de la queratina 10 se localiza en el cromosoma 17q12-q21, los genes de las tres familias de proteínas relacionadas con la profilagrina forman un cluster en el cromosoma 1q21, los relacionados con las transglutaminasas

se han identificado en cromosomas diferentes... Si además tenemos en cuenta que cada uno de esos genes puede tener diferentes mutaciones, podemos entender la gran heterogeneidad genética de las ictiosis congénitas que, sin duda, participa también (aunque desconozcamos la mayoría de los mecanismos) en la variabilidad y el solapamiento de las distintas manifestaciones clínicas observadas en las personas afectadas.

En el momento actual, y a pesar de todos los avances que hemos comentado, el diagnóstico clínico de la mayoría de los recién nacidos con ictiosis, es muy complicado, a menos que ya exista una historia familiar de alguno de los tipos, o posibilidad de estudio molecular. No obstante, a lo largo de este artículo, hemos tratado de mostrar algunos aspectos que pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial en ciertos casos. Con objeto de facilitar la aplicación de estos conocimientos en la práctica clínica, vamos a resumir las pautas más importantes que se deben seguir para el manejo y diagnóstico de un niño recién nacido con ictiosis congénita.

## Guías generales para el clínico

La enorme variación clínica de los distintos grupos, hace casi imposible su diagnóstico diferencial en la mayoría de las ocasiones; y mucho más en los recién nacidos. Por tanto, ante el nacimiento de un niño con ictiosis, se deben tener presentes las siguientes guías:

### 1. Diagnóstico clínico.

- La gravedad que pueda manifestarse al nacimiento (por ejemplo un bebé colodión en su expresión máxima) no es un diagnóstico, ni implica, necesariamente, un pronóstico nefasto.
- Efectuar una rigurosa exploración para determinar las características físicas de la ictiosis (si hay membrana colodión, si existe eritrodermia, queratodermia, color de las escamas, cómo son, áreas en las que se observan, si hay lesiones, ampollas...), y el estado de todas las estructuras corporales externas (pelo, ojos, boca, extremidades, genitales...) e internas (si hay o no otras malformaciones asociadas), evaluar la somatometría del recién nacido. De esta forma se pueden ir haciendo exclusiones de ciertos tipos de ictiosis y de síndromes con ictiosis.
- Realizar una minuciosa historia familiar, incluyendo la existencia o no de consanguinidad.
- Solicitar los análisis necesarios para documentar la sospecha diagnóstica o para llegar al diagnóstico específico.

### 2. Análisis.

Los siguientes análisis pueden ser de gran ayuda.

- En ciertos tipos de ictiosis como en las que se sospecha una herencia ligada al cromosoma X, los niveles de colesterol sulfatasa están elevados, por lo que su análisis en el suero puede ser diagnóstico. No obstante, ya existe posibilidad de análisis molecular.
- Para otras formas de ictiosis en las que se han identificado mutaciones, como en las debidas a la TGM1, a las queratinas K1 y K10, entre otras, se puede realizar este tipo de análisis.
- Aunque el estudio histológico se ha mostrado poco útil en el diagnóstico de los tipos de ictiosis, en algunos casos puede ser de gran ayuda. Por ejemplo, en la eritrodermia ictiosiforme bullosa (también llamada hiperqueratosis epidérmica generalizada), los hallazgos histológicos son característicos y diagnósticos: el estrato córneo es tremendamente grueso y con una gran degeneración vacuolar de la capa de Malpighi.

### 3. Manejo del recién nacido con ictiosis.

Aparte de los problemas cosméticos, en el manejo y tratamiento de estos niños, hay que tener presentes los problemas derivados de la alteración de la piel que pueden dar lugar a

roturas, fisuras de la piel y sangrado, y que los niños afectados pueden tener problemas oculares, prurito, dificultad de movimiento articular, descenso del tacto de los dedos, hipohidrosis, alteración de la temperatura, e infecciones de la piel. Estas son un problema importante, ya que pueden ser un punto de partida para la sepsis.

- En el tratamiento, que debe ser particularizado a cada paciente en cada momento, se deben tener presentes los tres mecanismos más importantes del mismo, la hidratación, la lubricación y la queratolisis.
- Se debe prevenir la aparición de infecciones de la piel y sepsis, sobre todo si existen zonas desprovistas de piel, así como la pérdida de electrolitos y proteínas.
- No se debe olvidar que algunas de las fisuras pueden ser dolorosas, por lo que habría que tenerlo en cuenta en el tratamiento del niño.

### 4. Información a los padres.

Al elaborar la primera información que se debe dar a los padres sobre el problema que tiene el recién nacido, su pronóstico y su posible evolución, hay que ser muy prudentes. Se trata de no alarmarlos innecesariamente, pero tampoco quitar importancia al problema; sobre todo deben saber las dificultades diagnósticas y la importancia de observar la evolución de las primeras semanas, tanto para el diagnóstico como para conocer el pronóstico. En cuanto a la información a los padres sobre el riesgo de repetición se debe tener presente los siguientes aspectos:

- Se debe ser muy cauto, salvo que clínicamente sea posible considerar que puede ser una de las formas autosómicas recesivas o autosómicas dominantes. Esta evaluación será más fácil si existe consanguinidad entre los padres, o una historia previa de ictiosis recesiva o dominante.
- En los casos en que presente uno de los tipos clínicos que se han observado tanto en patrones hereditarios recesivos como dominantes, en las familias en las que no hay consanguinidad ni una historia familiar positiva, puede ayudar conocer la edad del padre. Si ésta es superior a los 38 años, se podría considerar como probable que fuera el resultado de una mutación dominante debida a la edad paterna; sobre todo si la diferencia entre la edad del padre y de la madre es de más de 3 años.
- Tratar de que se realice el diagnóstico molecular en cada caso sería la mejor forma de establecer el riesgo de repetición. Seguidamente se indican los lugares y tipos de genes que se estudian en relación con las ictiosis congénitas, que hemos podido localizar.
- El diagnóstico basado en la identificación molecular o bioquímica, va a permitir, no sólo el diagnóstico de certeza, sino el diagnóstico prenatal y, en algunos casos, pre-implantacional.

## Laboratorios donde estudian alguna de las diferentes mutaciones y alteraciones relacionadas con las Ictiosis:

### En España:

- *Dra. T. Pampols:*  
e-mail: TPAMPOLS@clinic.ub.es  
(Ictiosis ligada al X por deficiencia de la arilsulfatasa)
- *Dr. R. González:*  
e-mail: gonzalez@usal.es (Ictiosis ligada al X)
- *Dr. J. Rosell:*  
e-mail: jrosell@hsd.es  
(Ictiosis ligada al X, e ictiosis autosómica recesiva para el gen TGM1)

### Extranjero:

- GeneDx In:  
e-mail: genedx@genedx.com
- Gendia:  
e-mail: info@GENDIA.net; patrickwillems@GENDIA.net
- Dr. Hans Christian Hennies  
Department of Molecular Genetics and Gene Mapping Center  
Max-Debrueck-Centrum Berlin-Buch  
Robert-Roessle-Str. 10  
13125, Berlin

### Asociaciones:

- Asociación de ictiosis en España: [www.ictiosis.org](http://www.ictiosis.org)  
e-mail: info@ictiosis.org

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda recibida de la Fundación C & A

## Referencias

- Akiyama M, Dale BA, Smith LT, Shimizu H, Holbrook KA. (1998). Regional difference in expression of characteristic abnormality of harlequin ichthyosis in affected fetuses. *Prenatal Diag* 18:425-436.
- Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T, Shimizu H. (2001). Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. *Brit J Derm* 144: 401-407.
- Anton-Lamprecht I. (1978). Electron microscopy in the early diagnosis of genetic disorders of the skin. *Dermatologica* 157:65-85.
- Arce B, Berchmans M. (1969). An ichthyosiform dermatosis with clinical forms of congenital ichthyosiform erythroderma and ichthyosis vulgaris. *Hum Hered* 19:121-125.
- Bonifas JM, Bare JW, Chen MA, Lee MK, Slater CA, Goldsmith LA, Epstein EH, Jr. (1992). Linkage of the epidermolytic hyperkeratosis phenotype and the region of the type II keratin gene cluster on chromosome 12. *J Invest Derm* 99:524-527.
- Bonifas JM, Bare JW, Chen MA, Ranki A, Neimi KM, Epstein EH, Jr. (1993). Evidence against keratin gene mutations in a family with ichthyosis hystrix Curth-Macklin. *J Invest Derm* 101:890-891.
- Curth HO, Macklin MT. (1954). The genetic basis of various types of ichthyosis in a family group. *Am J Hum Genet* 6:371-381.
- Dale BA, Holbrook KA, Fleckman P, Kimball JR, Brumbaugh S, Sybert VP. (1990). Heterogeneity in harlequin ichthyosis, an inborn error of epidermal keratinisation: variable morphology and structural protein expression and a defect in lamellar granules. *J Invest Derm* 94:6-18.
- DiGiovanna JJ, Bale SJ. (1994). Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Derm* 130:1026-1035.
- Fischer J, Faure A, Bouadjar B, Blanchet-Bardon C, Karaduman A, Yomas I, Emre S, Ozguc M, Weissenbach J, Prud'homme JF. (2000). Two new loci for autosomal recessive ichthyosis on chromosomes 3p21 and 19p12-q12 and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 66:904-913.
- Goldsmith LA. (1976). The ichthyosis. *Prog Med Genet* 1:185-210.
- Heimendinger J, Schnyder UW. (1962). Citado en el OMIM (142100).
- Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, Ozguc M, Lathrop M, Prud'homme J.-F, Fischer J. (2002). Lipoxigenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Molec Genet* 11:107-113.
- Kim IG, McBride OW, Wang M, Kim SY, Idler WW, Steinert PM. (1992): Structure and organization of the human transglutaminase 1 gene. *J Biol Chem* 267:7710-7717.
- Koppe JG, Marinkovic-Ilsen A, Rijken Y, De Groot WP, Jobsis AC. (1978). X-linked ichthyosis: a sulphatase deficiency. *Arch Dis Child* 53:803-806.
- Kremer H, Zeeuwen P, McLean WHI, Mariman ECM, Lane EB, van de Kerkhof PCM, Ropers HH, Steijlen PM. (1994). Ichthyosis bullosa of Siemens is caused by mutations in the keratin 2e gene. *J Invest Derm* 103:286-289.
- Krebsova A, Kuster W, Lestringant GG, Schulze B, Hinz B, Frossard PM, Reis A, Hennies HC. (2001). Identification, by homozygosity mapping, of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis on chromosome 17p, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 69:216-222.
- Laiho E, Ignatius J, Mikkola H, Yee VC, Teller DC, Niemi KM, Saarialho-Kere U, et al. (1997). Transglutaminase 1 mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: private and recurrent mutations in a isolated population. *Am J Hum Genet* 61:529-538.
- Larregue M, Ottavy N, Bressieux JM, Lorette J. (1986). Bebe colloid: trente-deux nouvelles observations. *Ann Derm Venerol* 113:773-785.
- Lefevre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stamboili O, Blanchet-Bardon C, Heilig R, Foglio M, et al. (2003). Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet* 2003; 12:2369-2378.
- Marenholz I, Volz A, Ziegler A, Davies A, Ragoussis I, Korge BP, Mischke D. (1996). Genetic analysis of the epidermal differentiation complex (EDC) on human chromosome 1q21: Chromosomal orientation, new markers, and a 6-MB YAC contig. *Genomics* 37:295-302.
- Marenholz I, Zirra M, Fischer DF, Backendorf C, Ziegler A, Mischke D. (2001). Identification of human differentiation complex (EDC)-encoded genes by subtractive hybridization of entire YACs to a gridded keratinocyte cDNA library. *Gen Research* 2001; 11:341-355.

- Melnik B, Kuster W, Hollmann J, Plewing G, Traupe H. (1989). Autosomal dominant lamellar ichthyosis exhibits an abnormal scale lipid pattern. *Clin Genet* 35:152-156.
- Meyer JC, Grundmann H, Weiss H. (1982). Elevated levels of arylsulfatase C activity in cultured skin fibroblasts of patients with autosomal dominant ichthyosis vulgaris. *Hum Genet* 60:69-70.
- Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. (1996). Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 106:989-992.
- Nemes Z, Marekov LN, Fesus L, Steinert PM. (1999). A novel function for transglutaminase 1: attachment of long-chain omega-hydroxylceramides to involucrin by ester bond formation. *Proc Natl Acad Sci* 96:8402-8407.
- Nix TE, Jr., Kloepper H, Derves VJ. (1963). Ichthyosis, lamellar exfoliative type. (citado en el OMIM: 242500).
- Ollendorff-Curth H H, Allen FH Jr., Schnyder UW, Anton-Lamprecht I. (1972). Follow-up of a family group suffering from ichthyosis hystrix type Curth-Macklin. *Humangenetik* 17:37-48.
- Parmentier L, Lakhdar H, Blanchet-Bardon C, Marchand S, Dubertret L, Weissenbach J. (1996). Mapping of a second locus for lamellar ichthyosis to chromosome 2q33-35. *Hum Mol Genet* 5:555-559.
- Polakowska RR, Eddy RL, Shows TB, Goldsmith LA. (1991). Epidermal type I transglutaminase (TGM1) is assigned to human chromosome 14. *Cytogenet Cell Genet* 56:105-107.
- Robledo R, Melis P, Schillinger E, Casciano I, Balazs I, Rinaldi A, Siniscalco M, Filippi G. (1995). X-linked ichthyosis without STS deficiency: clinical, genetic, and molecular studies. *Am J Med Genet* 59:143-148.
- Rossmann-Ringdahl I, Anton-Lamprecht I, Swanbeck G. (1986). A mother and two children with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Derm* 122:559-564.
- Shapiro LJ, Weiss R, Buxman MM, Vidgoff J, Dimond RL. (1978). Enzymatic basis of typical X-linked ichthyosis. *Lancet* II:756-757.
- Schnyder UW. (1970). Inherited ichthyosis. *Arch Derm* 102:240-252.
- Siemens HW. (1937). Citado en el OMIM (146800).
- Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Becker OM, Marekov L, Miller CJ, Steinert PM, Neldner K, Richard G. (2001). Evidence for novel functions of the keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix. *J Invest Derm* 116:511-519.
- Steijlen PM, Pret CM, Schuurmans-Stekhoven JH, Ruiten D, Happle R. (1990). Ichthyosis bullosa of Siemens: further delineation of the phenotype. *Arch Derm Res* 282:1-5.
- Stewart H, Smith PT, Gaunt L, Moore L, Tarpey P, Andrew S, Dady I, Rifkin R, Clayton-Smith J. (2001). De novo deletion of chromosome 18q in a baby with harlequin ichthyosis. *Am J Med Genet* 102:342-345.
- Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. (1985). Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Derm* 84:191-194.
- Toribio J, Fernandez Redondo V, Peteiro C, Zulaica A, Fabeiro JM. (1986). Autosomal dominant lamellar ichthyosis. *Clin Genet* 30:122-126.
- Traupe H, Kolde G, Happle R. (1984). Autosomal dominant lamellar ichthyosis: a new skin disorder. *Clin Genet* 26:457-461.
- Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R. (1986). Ichthyosis bullosa of Siemens: a unique type of epidermolytic hyperkeratosis. *J Am Acad Derm* 14:1000-1005.
- Virolaine E, Wessman M, Hovatta L, Niemi KM, Ignatius J, Kere J, Peltonen L, Palotie A. (2000). Assignment of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis to chromosome 19p13.1-p13.2. *Am J Hum Genet* 66:1132-1137.
- Yamanishi K, Inazawa J, Liew FM, Nonomura K, Ariyama T, Yasuno H, Abe T, Doi H, Hirano J, Fukushima S. (1992). Structure of the gene for human transglutaminase 1. *J Biol Chem* 267:17858-17863.
- Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L, Zhao G, Hu L, Kong X. (2003). Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *J Hum Genet* 48:390-392.