

PRESENTACIÓN DE CASO

Valoración genética e inmunológica de un paciente con dermatosis ictiosiforme y papilomavirus cutáneos

Genetic and immunological assessment of a patient with ichthyosiform dermatosis and cutaneous papillomavirus

Enelis Reyes Reyes*, Nora María Orive Rodríguez*, María Mercedes Bello Rodríguez**

*Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. **Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Recibido: 12 de enero de 2017

Aprobado: 28 de febrero de 2017

RESUMEN

Las ictiosis son alteraciones de la cornificación, caracterizada por hiperqueratosis y descamación, donde la piel adquiere la apariencia de escamas de pescado, son de origen genético o asociadas a otras enfermedades. La diversidad genética y bioquímica de su etiopatogenia hace imprescindible tener en cuenta las particularidades clínicas y de herencia de cada ictiosis, que facilita la decisión diagnóstica como base para el consejo genético y seguimiento del paciente enfermo. Algunas de las variantes clínicas de la ictiosis se han descrito acompañadas de infecciones recurrentes y diátesis atópica, elementos que fundamentan una inmunodesregulación asociada. Se presenta un caso clínico, por el interés científico del mismo, con dermatosis ictiosiforme y papilomavirus cutáneos, que se valora en consulta de inmunología y genética. La valoración interdisciplinaria del paciente fue de gran valor para lograr una visión más integral de la fisiopatología de su enfermedad, que facilitó una mejor atención y consecuente asesoramiento genético al paciente y su familia.

Palabras clave: GENÉTICA; INMUNOLOGÍA; ICTIOSIS; DERMATOSIS ICTIOSIFORME; PAPILOMAVIRUS CUTÁNEOS.

Descriptor: GENÉTICA; ALERGIA E INMUNOLOGÍA; ICTIOSIS; ENFERMEDADES DE LA PIEL; INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS.

SUMMARY

Ichthyosis presents as cornification alterations characterized by hyperkeratosis and desquamation, where the skin acquires the appearance of fish scales, and are of genetic origin or associated with other diseases. The genetic and biochemical diversity of its etiopathogeny makes it essential to take into account the clinical and hereditary peculiarities of each ichthyosis. This facilitates the diagnostic decision as the basis for genetic counseling and follow-up of the sick patient. Some of the clinical variants of ichthyosis have been described accompanied by recurrent infections and atopic diathesis, an element that supports an associated immunoscore. Taking into account its scientific interest this study presents a clinical case with ichthyosiform dermatosis and cutaneous papillomavirus, who is assessed at the departments of immunology and genetics. The interdisciplinary assessment of the patient was of great value to achieve a more comprehensive view of the pathophysiology of his disease, which facilitated a better care and the subsequent genetic counseling to the patient and his family.

Key words: GENETICS; IMMUNOLOGY; ICHTHYOSIS; ICHTHYOSIFORM DERMATOSIS; CUTANEOUS PAPILOMAVIRUS.

Descriptor: GENETICS; ALLERGY AND IMMUNOLOGY; ICHTHYOSIS; SKIN DISEASES; PAPILOMAVIRUS INFECTIONS.

Citar como: Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Bello Rodríguez MM. Valoración genética e inmunológica de un paciente con dermatosis ictiosiforme y papilomavirus cutáneos. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(2). Disponible en: <http://revzoolimarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1066>.



INTRODUCCIÓN

Las ictiosis definen un grupo de trastornos generalizados de la cornificación, que se identifican por la hiperqueratosis y descamación, se caracterizan por presentar la piel apariencia de escamas de pescado, de donde deriva su nombre, de la palabra griega *ichthys*, que significa pez. Pueden ser de origen genético o secundario a afecciones como cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmune, metabólicas y nutricionales. (1)

Las ictiosis de origen genético forman parte de un grupo de enfermedades hereditarias de la piel, llamadas también genodermatosis, de las que existen varios tipos de clasificaciones, una de ellas tiene en cuenta las características clínicas, fisiopatológicas y moleculares (consenso del 2009), clasificándolas en ictiosis sindrómicas, cuando se acompañaban de otros síntomas, y no sindrómicas, cuando sólo aparecen las lesiones de piel. Esta clasificación identifica 36 tipos de ictiosis. (1, 2)

Otros autores la enfocan como un grupo heterogéneo de genodermatosis, tanto por su espectro clínico como por su diversidad genética y bioquímica. A pesar de la posible similitud clínica de estos cuadros, cada uno de ellos es consecuencia de una alteración enzimática concreta y su transmisión se rige según diferentes leyes mendelianas de la herencia. Por ello, su diagnóstico exacto es esencial, como base para el consejo genético. (3)

Algunas de las variantes clínicas de las ictiosis se han descrito acompañadas de infecciones recurrentes y diátesis atópica, elementos que fundamentan una inmunodesregulación asociada.

Al tener en cuenta las particularidades clínicas y de herencia de cada ictiosis, se facilita la decisión diagnóstica, que puede ser confirmada por estudios moleculares, identificando el gen comprometido en cada variante, pero como esta opción no siempre está disponible, se reafirma el valor de la clínica y el patrón de herencia en el diagnóstico de estos pacientes. Para los especialistas no siempre es fácil esta decisión, sobre todo cuando se presentan en un mismo paciente características clínicas y genéticas de más de una variante. Se presenta un caso con estas particularidades, valorado por Genética e Inmunología, dado el interés científico del mismo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de siete años de edad, es evaluado de forma interdisciplinaria por consulta médica de Inmunología y Genética Clínica.

En Inmunología se valora y se mantiene en seguimiento por presentar lesiones verrugosas por papiloma virus en ambas manos, de varios meses de evolución, motivo por el cual se le indican estudios (cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE, marcadores de inflamación C3, C4, PCR, conteo

absoluto de eosinófilos y estudios morfo cuantitativos de células de sangre periférica a través del hemograma completo y lámina periférica); al examen físico se observan lesiones hiperpigmentadas y escamosas en regiones expuestas de ambos brazos y piernas, se decide interconsultar con Genética, al tener en cuenta que, según la familia, nunca habían sido evaluadas por esta especialidad.

En consulta de Genética Clínica se exploran antecedentes patológicos personales y familiares. Se encontró como personales el antecedente de ser producto de un embarazo de riesgo obstétrico por hipertensión gestacional, con un nacimiento por parto distócico a causa de sufrimiento fetal, pero una recuperación neonatal satisfactoria. Las lesiones en piel aparecen por primera vez a los tres meses de edad en el rostro, localizado en ambas mejillas, por motivo de lo cual es consultado con Dermatología, quien informa a la familia que el paciente presenta una enfermedad de la piel llamada ictiosis; desde entonces se ha mantenido con las orientaciones higiénico-ambientales y tratamiento medicamentoso para el cuidado de la piel correspondiente a estos casos, aun así, las lesiones se intensifican con un comportamiento estacional.

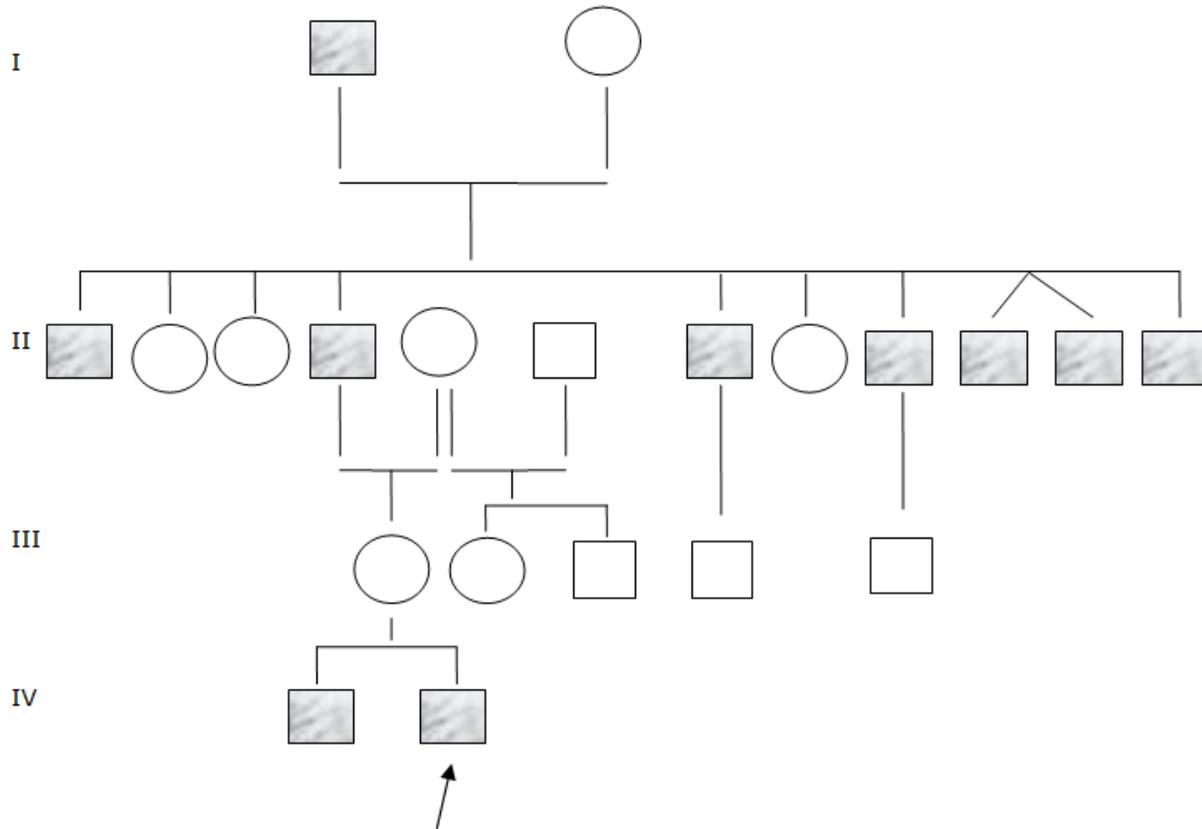
IMAGEN 1. Múltiples verrugas virales en ambas manos



Además, padece de asma bronquial y recientemente de verrugas cutáneas de etiología viral, que por sus características se clasifican en verrugas comunes, redondeadas, de proyección cónica, motivo de consulta con la especialidad de Inmunología (**imagen 1**).

Se recogen como antecedentes familiares la existencia de un hermano que presenta las mismas lesiones hiperpigmentadas y escamosas, con un comportamiento clínico más ligero; madre y padre sanos; tíos abuelos y abuelo paterno enfermo, se realiza árbol genealógico de cuatro generaciones (**imagen 2**).

IMAGEN 2. Árbol genealógico familiar del paciente, incluye cuatro generaciones



Al examen físico se comprueba la existencia de lesiones escamosas hiperpigmentadas que remiten en todo el cuerpo, manteniéndose en miembros superiores e inferiores (**imágenes 3 y 4**).

IMAGEN 3. Lesiones hiperpigmentadas y escamosas en las regiones extensoras de ambos brazos



Las fotos obtenidas y presentadas en este trabajo tienen el consentimiento informado de los padres, que aceptaron su divulgación con fines científicos.

IMAGEN 4. Lesiones hiperpigmentadas y escamosas del miembro inferior derecho



DISCUSIÓN

La ictiosis vulgar es la más frecuente dentro de las dermatosis ictiosiformes, con una incidencia de uno por cada 250, con una herencia autosómica dominante. Afecta ambos sexos y en todas las generaciones de una familia, usualmente no presente desde el nacimiento, con afinidad por afectar tronco y superficies de extensión de las extremidades, con lesiones escamosas blanquecinas, preservación de los pliegues e hiperqueratosis

palmo-plantar, comportamiento estacional, siendo más severa en invierno, se encuentra asociada, además, a cuadro de atopias.

La ictiosis vulgar se relaciona con un defecto en el gen de la filagrina, localizado en el cromosoma 1q21.3, que codifica la filagrina que está involucrada en la diferenciación epidérmica.

El paciente muestra algunas características clínicas compatibles con esta variante (lesiones en superficie de extensión de extremidades, comportamiento estacional y base atópica), en cambio, el árbol genealógico en cuatro generaciones, hace valorar una ictiosis ligada al cromosoma X; de herencia recesiva, por afectación de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma X, transmitida por las mujeres y afectación casi exclusiva de los varones, sólo en algunos casos se ha descrito afectación clínica, muy leve en mujeres portadoras.

Clínicamente presenta lesiones desde el nacimiento y en la mayoría son relevantes antes del año de vida, presentan escamas más gruesas y con mayor frecuencia adquieren una coloración marrón o negruzca; la queratodermia palmoplantar es rara. Es la segunda ictiosis más frecuente, se describe con una incidencia de aproximadamente un enfermo por cada 5 000 a 6 000 varones nacidos. (4, 5)

La base bioquímica de la ictiosis X es un déficit de sulfatasa esteroidea y de su isoenzima arilsulfatasa C. La función de esta enzima es que disulfa el colesterol sulfato, llevando a un exceso de colesterol sulfato acumulado en la capa córnea. (6)

El colesterol sulfato garantiza la cohesión entre los queratinocitos, pero, al final de su ciclo vital, en estas células quedan sólo los cuerpos celulares nucleares, que deben separarse de la capa superficial del estrato córneo por acción de la enzima esteroidea sulfatasa, que digiere los lípidos que forman el cemento corneodesmosómico, facilitando el fenómeno de descamación.

La conversión de colesterol sulfato a colesterol es importante para regular el proceso de descamación y la alteración patológica de esta capa celular, es la responsable de las manifestaciones clínicas de estos pacientes. (7, 8)

Por otra parte, las verrugas vulgares constituyen una infección cutánea muy frecuente en la infancia, producidas por más de ocho tipos del virus del papiloma humano (VPH), siendo el VPH2 el representativo. La replicación de estos virus depende del grado de diferenciación de los queratinocitos y tienen a la integrina del tipo $\alpha\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal, como su receptor celular. El VPH se transmite con un índice de contagiosidad moderado, por contacto directo y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. (9, 10, 11)

Contra esta infección viral hay que destacar los mecanismos inmunológicos celulares, como las células NK (efector de la inmunidad innata) y los

linfocitos T CD8+ (efector de la inmunidad adquirida); además, es importante resaltar el papel de las células presentadoras de antígenos (CPA), que determinan el enlace entre los mecanismos innatos y adquiridos, siendo los macrófagos de la piel (células de Langerhans) y las células dendríticas las responsables de esta función, ambas emplean un patrón de reconocimiento por medio de receptores, como los de la familia Toll like, que detectan la infección por este virus.

En este paciente no fue posible la exploración de parámetros específicos de respuesta antiviral, en cambio, al explorar la inmunidad humoral, se detectaron niveles normales de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM y valores elevados de IgE (mayores a 200 UI), que explican los antecedentes atópicos del paciente (asma bronquial) mediado por hipersensibilidad tipo I, por acción de esta reaginina.

Está descrito en la literatura que la síntesis de IgE por los plasmocitos depende de la cooperación celular, cuando se favorece el cambio a la síntesis de este isotipo, a través de las citoquinas (IL-4 e IL-13) del patrón T helper 2 (Th2), estado funcional del linfocito T CD4+, que a su vez recibe señales en un microambiente determinado por la inmunidad innata, donde las CPA y sus citoquinas juegan un rol fundamental, estos y otros factores garantizan el microambiente inmunológico para la síntesis de IgE. (12, 13)

La síntesis elevada de IgE se explica por una desregulación de los patrones funcionales del linfocito T CD4+, donde predomina el Th2 en detrimento del Th1, este último garantiza a través de sus citoquinas IL-2 e INF- γ , la viabilidad y capacidad de respuesta de la inmunidad celular, dada por las células Nk y los linfocitos CD8+, ambas de vital importancia en la eliminación viral.

La desregulación inmune, con predominio de citoquinas de uno de los patrones de TH, afecta también el papel de los macrófagos, no sólo como presentadora de antígeno, sino también como efectora. Estudios revisados describen que el predominio de las citoquinas IL-4, IL-10 e IL-13 del patrón Th2 facilitan la diferenciación de los macrófagos a un estado de activación llamado M2, con producción de citoquinas antiinflamatorias, relacionado con la tolerancia, afectando su activación clásica (M1), por acción del INF- γ (citoquina del patrón Th1), que estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y contribuyen al desarrollo de la inflamación como mecanismo complejo de defensa. (14)

Al profundizar en los mecanismos inmunológicos frente al VPH, se encuentra además que es un virus no citopático y de pobre inmunogenicidad, dado fundamentalmente por una pobre presentación antigénica sistémica, como consecuencia de múltiples mecanismos de evasión que presenta este virus. (15)

La afectación de los mecanismos celulares de defensa antiviral, por desregulación inmunológica y los mecanismos de escapes del VPH a la respuesta celular, se tuvieron en cuenta en la valoración inmune de este paciente, a la hora de decidir una terapéutica inmunoreguladora, que potenciara su respuesta inmunológica; el uso de levamisol y factor de transferencia contribuyó a eliminar la papilomatosis viral cutánea, evaluado en consulta evolutiva del paciente.

Otros autores han afirmado en sus investigaciones la aparición de las verrugas vulgares en pacientes con desbalance Th1/Th2 por afectación de la inmunidad celular. (16)

Aunque el modelo Th1/Th2 sigue aun siendo polémico, con el descubrimiento de los Th17, Th9, Th22 y LTreg, así también con la posibilidad de que un linfocito T CD4+ en un momento determinado pueda producir citoquinas de más de uno de estos

patrones, aún sigue siendo la hipótesis más aceptada para explicar la función inmunoreguladora de los linfocitos T cooperadores. (17)

Sobre la relación entre inmunodesregulación y la enfermedad genética de base de este paciente no se encontró nada específico en la literatura revisada, aun así, sí no se puede afirmar, tampoco descartar, sobre todo, conociendo que existen varios tipos de evidencias que demuestran el papel de la genética del hospedero en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y que ésta es altamente poligénica, siendo los genes reguladores de la respuesta inmune determinantes. (18)

La valoración interdisciplinaria del paciente con Genética e Inmunología fue de gran valor para lograr una visión más integral de la fisiopatología de su enfermedad, que facilitó una mejor atención y consecuente asesoramiento genético al paciente y su familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vega Almendra N, Aranibar Duran L. Ictiosis hereditaria: desafío diagnóstico y terapéutico. *Rev. chil. pediatr* [revista en internet]. 2016, Jun [citado 10 de marzo 2017]; 87(3): 213-223. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000300013&lng=es.
2. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Clasificación clínica y molecular de las ictiosis. *Piel (Barc)* [revista en internet]. 2012 [citado 10 de marzo 2017]; 27(6): 314-26. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-clasificacion-clinica-molecular-las-ictiosis-S0213925111004904>.
3. Hernández Martín Á, González Sarmiento R, de Unamuno Pérez P. Estudio molecular de la ictiosis X y la ictiosis laminar. *Actas Dermosifiliogr* [revista en internet]. 1999 [citado 10 de marzo 2017]; 90(3): 81-93. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es/estudio-molecular-ictiosis-x-ictiosis/articulo/13003455/>.
4. Falcon Lincheta L. Genodermatosis. En: *Dermatología*. Cap 3. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2002. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros_texto/dermatologia/cap03.pdf.
5. Cohen B. *Pediatric Dermatology*. 2nd ed. American Academy of Pediatrics and Anthony. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101617827>.
6. Carrascosa-Romero MC, Suela J, Alfaro-Ponce B, Cepillo-Boluda AJ. Ictiosis ligada al cromosoma X asociada a epilepsia, hiperactividad, autismo y retraso mental, por microdelección Xp22.31. *Rev Neurol* [revista en internet]. 2012 [citado 10 de marzo 2017]; 54(4): 241-248. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsvs/resource/en/ibc-100183>.
7. Yuko H, Hirotohi F, Hidekatsu Y, Young L, Tomoko F, Tamotsu K, Strott CA. Expression of Cholesterol Sulfotransferase (SULT2B1b) in Human Skin and Primary Cultures of Human Epidermal Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* [revista en internet]. 2004 [citado 10 de marzo 2017]; 122(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22416.x>.
8. Waterham HR. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Clinical Genetics* [revista en internet]. 2002 [citado 10 de marzo 2017]; 61(6): 393-403. Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610601.x>.
9. Concha R M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev. chil. infectol* [revista en internet]. 2007 [citado 10 de marzo 2017]; 24(3): 209-214. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000300006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300006>.
10. Hernández Martín Á. ¿Qué hago con las verrugas, los moluscos y el acné?, ¿y qué digo cuando me preguntan cómo prevenir y curar la dermatitis atópica? *Rev Pediatr Aten Primaria* [revista en internet]. 2012 [citado 10 de marzo 2017]; 14(Suppl22): 101-103. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322012002200115&lng=es.

11. Kacar Seval Dogruk, Ozuguz Pinar, Polat Serap, Manav Vildan, Bukulmez Aysegul, Karaca Semsettin. Epidemiología de dermatosis pediátricas en la región centro-occidental de Anatolia en Turquía. Arch. argent. pediatr [revista en internet]. 2014, Oct [citado 10 de marzo 2017]; 112(5): 421-427. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752014000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.421>.
12. Goronzy J J, Wenyad C M. Los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos. En Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna, Cap 44. 24ta ed. España: Elsevier; 2013. p. 215-224. Disponible en: <http://www.elsevier.es>.
13. Caraballo L, Zakzuk J. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. Biomédica [revista en internet]. 2012, Mar [citado 10 de marzo 2017]; 32(1): 145-157. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572012000100017&lng=es.
14. Etzel Balbilin Hugo Gil. El papel de las células dendríticas en la respuesta a patrones moleculares de la pared de hongos y a la sobrecarga de células apoptóticas [Tesis doctoral]. Universidad de Valladolid. 2013 [citado 10 de marzo 2017]. Disponible en: <http://www.tesisenred.net>.
15. González Paredes A. Factores Inmunológicos y Genéticos de la Infección por el Virus del Papiloma Humano en la Neoplasia Cervical Intraepitelial: Estudio de Poblaciones Linfocitarias y Polimorfismos Genéticos Asociados a Inflamación [Tesis doctoral] Universidad de Granada. 2010 [citado 10 de marzo 2017]. Disponible en: <http://hera.ugr.es/tesisugr/19119707.pdf>.
16. Rodríguez C y colaboradores. Tratamiento de las verrugas vulgares en niños con la hemolinfa del insecto *Epicauta* sp. Dermatología peruana [revista en internet]. 2000 [citado 10 de marzo 2017]; 10(2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v10_n2/trat_verrug_vulg.htm.
17. Pazmiño F A, Navarrete-Jiménez LA. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. Rev. Fac. Med [revista en internet]. 2014 [citado 10 de marzo 2017]; 62(2): 265-277. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-00112014000200013.
18. Preeti N Malani. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. JAMA [revista en internet]. 2010 [citado 10 de marzo 2017], 304(18): 2067-2071. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186847>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.