

CASO CLÍNICO

Síndrome de IFAP: reporte de caso

IFAP syndrome: a case report

Claudia Salas¹, Mauricio Postigo², Fredy Mostajo¹, Marisol Vela¹, Ferdinand de Amat¹, Lilia Zapata¹.

RESUMEN

El síndrome IFAP es una genodermatosis que cursa con la triada clásica de ictiosis folicular, alopecia y fotofobia (IFAP). Aunque se han descrito otras múltiples características, se le asocia a mutaciones diferentes en el gen MBTPS2, el cual se encuentra en el brazo corto del cromosoma X. Por este motivo se presenta con mayor severidad en los varones, aunque también se han descrito casos en mujeres con el fenotipo completo. Presentamos el caso de un paciente varón de cuatro años de edad, con alopecia desde el nacimiento, retardo en el crecimiento y desarrollo psicomotor. Entre las distintas posibilidades de tratamiento se reporta una respuesta parcial, ocular y cutánea, con el uso de acitretin. La evolución natural lleva a la ceguera en estos pacientes, por lo tanto es necesario, con el entendimiento de la patogenia de este desorden, buscar posibilidades terapéuticas.

Palabras clave: Ictiosis, IFAP, Fotofobia, Alopecia.

SUMMARY

IFAP syndrome is a genodermatosis with the classic clinical triad of follicular ichthyosis, alopecia and photophobia (IFAP). Although it has many other features, it has been associated with different mutations in the MBTPS2 gene, in the short arm of chromosome X. For this reason it appears more severe in males, although cases have been reported in women with complete phenotype. We present the case of a four year old patient with alopecia from birth, growth and psychomotor development retardation. Among the various treatment options, a partial response in ocular and cutaneous lesions has been reported with acitretin. The natural progression of this pathology is to blindness, therefore is necessary, with the understanding of the pathogenesis of this disorder, to look for other treatment possibilities.

Key words: Ichthyosis, IFAP, Photophobia, Alopecia.

INTRODUCCIÓN

Las ictiosis forman parte de un grupo grande y heterogéneo, etiológica y clínicamente, de desórdenes de la cornificación; son de transmisión mendeliana y típicamente afectan la mayor parte de la superficie cutánea. El síndrome de ictiosis folicularis, alopecia y fotofobia (IFAP por sus siglas en inglés) se encuentra en la clasificación ARCI (autosomal recessive congenital ichthyosis), dentro de las ictiosis hereditarias sindrómicas, con herencia ligada al cromosoma X; siendo el gen alterado el MBTPS2 en su brazo corto¹. La deficiencia de esta metaloproteasa dependiente de zinc (MBTPS2) provoca alteraciones en la homeostasis del

colesterol y la respuesta del retículo endoplásmico al estrés². La triada diagnóstica incluye hiperqueratosis folicular no inflamatoria, alopecia no cicatrizal y fotofobia³.

CASO CLINICO

Presentamos el caso de un paciente varón de cuatro años de edad, quien inició su enfermedad desde el nacimiento, presentando alopecia universal, con ausencia de pestañas y cejas. Cursó además con eritrodermia y piel seca; se le diagnosticó displasia ectodérmica, por lo que recibió tratamiento con tópicos humectantes. El paciente fue transferido a nuestro hospital en octubre del 2010, donde se

¹ Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo. Arequipa-Perú.

² Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo. Arequipa-Perú.

Correspondencia: Claudia Salas a clau_aqp@hotmail.com

realizó biopsia de piel, compatible con un cuadro de ictiosis. La madre notó además, para este momento, un retraso en el crecimiento y en el desarrollo psicomotriz.

Al examen físico se objetivó la alopecia universal, falta de pestañas y cejas, xerosis cutánea con áreas de piel atigrada, principalmente en piernas, y alteraciones ungueales (**Fotografías 1 a 3**). Se apreció que el niño tenía un comportamiento retraído, poco comunicativo y que era pequeño para su edad. Fue por estas características que se replanteó el diagnóstico y se revisaron las láminas de biopsia, igualmente se realizó la interconsulta al servicio de oftalmología para evaluación.

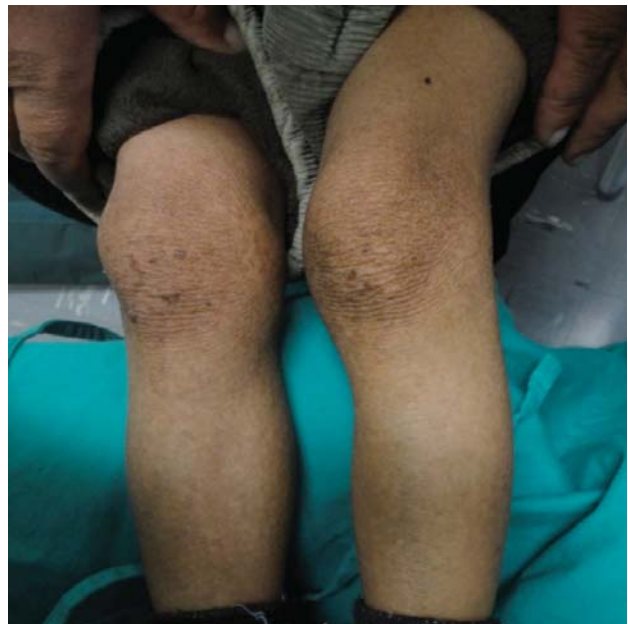
La evaluación oftalmológica con fluoresceína permitió observar lesiones corneales micro-ulcerativas en el lado izquierdo, con queratitis estriada. La evaluación de otorrinolaringología mediante potenciales auditivos evocados impresionó como hipoacusia de grado leve.



Fotografía 1. Paciente con ausencia de cabello, cejas y pestañas.

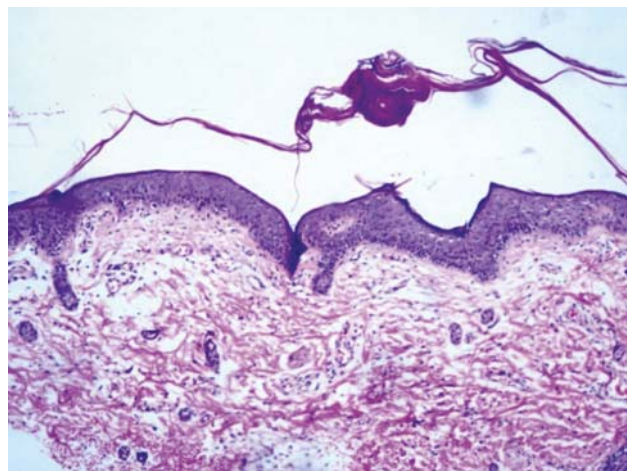


Fotografía 2. Compromiso ungueal con onicodistrofia y engrosamiento de la lamina ungueal.



Fotografía 3. Áreas con marcada xerosis e hiperqueratosis, con acentuación de lesiones en zonas de extensión, ictiosis.

La biopsia de piel mostró acantosis leve, paraqueratosis focal e hiperqueratosis, así como aplanamiento de la red de crestas, presencia de un tapón corneo e hipogranulosis relativa. La dermis presentaba leve infiltrado inflamatorio perivascular superficial y vasos congestivos (**Fotografía 4**). Todos estos hallazgos histológicos son compatibles con ictiosis.



Fotografía 4. Aplanamiento de red de crestas papilares, tapón corneo, hiperqueratosis e hipogranulosis y leve acantosis. HE 10X.

DISCUSIÓN

El síndrome IFAP es una genodermatosis con atriquia congénita como su mayor característica. Es un desorden que tiene una herencia ligada al cromosoma X con un fenotipo

completo en los varones y manifestaciones medias con presentación típica en líneas de Blaschko en las portadoras mujeres³.

El término ictiosis folicular fue acuñado en 1885 por Lesser para describir pequeñas proyecciones filiformes que protruían de los folículos pilosos en pacientes con alopecia; siendo McLeod en 1909 el primero en describir el síndrome IFAP⁴. Hasta el momento sólo 37 casos han sido descritos, 29 varones y ocho mujeres⁵.

Recientemente se ha demostrado que una deficiencia en una metaloproteasa dependiente de zinc (MBTPS2) esencial para la homeostasis del colesterol y la respuesta retículo-endoplásmica al estrés, se encuentra involucrada². El gen MBTPS2 se encuentra localizado en el cromosoma Xp22.11-Xp22.13⁶.

La tríada diagnóstica incluye hiperqueratosis folicular no inflamatoria, alopecia no cicatrizal y fotofobia. Otros hallazgos incluyen hiperqueratosis de las superficies extensoras de las extremidades y manos, queilitis, retardo del crecimiento y del desarrollo psicomotor, convulsiones, infecciones cutáneas y respiratorias frecuentes, criptorquidia, hipotonía muscular, así como manifestaciones atópicas, distrofia ungüal, anomalías esqueléticas, hernia inguinal y megacolon congénito agangliónico^{3,5}. Se ha descrito, en un paciente, la ausencia del cuarto dedo de ambas manos y camptodactilia⁷. Los dientes y la sudoración son normales, así como la audición. Los varones afectados tienen vascularización corneal progresiva y pérdida de la visión. La tortuosidad de los vasos retinianos puede ser un signo clínico del estado de portador en mujeres⁸.

El espectro clínico del IFAP presenta muchas características que pueden sobreponerse a otros desórdenes caracterizados por hiperqueratosis folicular, alopecia o hipotricosis^{9,10}. Dicho grupo incluye a las queratosis folicularis, espinulosa decalvans, queratosis pilaris atrófica o atrofodermia vermiculatum, síndrome KID (queratitis, ictiosis, sordera), atriquia con lesiones papulares, displasia mucoepitelial hereditaria y moniletrix. La displasia mucoepitelial puede ser descartada por la ausencia de lesiones mucosas, historia de infecciones mucocutáneas frecuentes y el patrón de alopecia¹¹.

El diagnóstico diferencial más difícil de hacer es con la queratosis folicular espinulosa decalvans, un desorden con hiperqueratosis folicular, alopecia cicatrizal, distrofia corneal y fotofobia. Sin embargo en ésta la alopecia no se presenta desde el nacimiento sino en los primeros años, resultado de un proceso inflamatorio que forma parches alopécicos que se expanden, seguidos de atrofia cutánea y cicatrización.

También tiene herencia ligada al cromosoma X, siendo los varones afectados más severamente^{12,13}. En el caso de pacientes mujeres se reporta empeoramiento de algunas lesiones en área genital durante el embarazo, con mejoría luego del parto¹⁴. Se ha descrito en la mayoría de las pacientes mujeres un fenotipo de lesiones más leves, con distribución en líneas de Blaschko, aunque también se han reportado casos con fenotipo completo, sin antecedentes familiares de la enfermedad, debiendo considerarse otros tipos de herencia diferente a la ligada al X^{15,16}.

Se ha encontrado una nueva mutación en el gen MBTPS2 en una familia china con IFAP, la cual se asociaría a hiperextensibilidad de las articulaciones interfalángicas³.

Las lesiones tienen como características histopatológicas la presencia de tapones foliculares y estructuras pilo-sebáceas hipoplásicas. Se recomienda realizar cortes verticales y transversales a la muestra de biopsia para un mayor análisis de la estructura pilo-sebácea. En los cortes verticales se ven folículos pilosos en anágeno, miniaturizados con tapones córneos. En los cortes transversales se aprecian folículos con glándulas sebáceas abortivas, hallazgos que son difíciles de observar en el corte vertical. Además se puede apreciar que el número total de folículos pilosos no es significativamente menor que en otros pacientes normales, sugiriendo que la hipoplasia de las unidades pilo-sebáceas se debería a la pobre maduración durante la morfogénesis de los folículos pilosos⁵.

Se ha reportado una respuesta moderada al tratamiento con acitretin, a dosis de 1mg/kg, administrado por seis meses, con mejoría de las características cutáneas, erosiones corneales, sin cambios en la fotofobia ni la alopecia¹⁷.

CONCLUSIÓN

El síndrome IFAP es un cuadro sumamente raro que tiene un mal pronóstico a nivel visual, llegando a la ceguera. Aún con un diagnóstico temprano no contamos con armas terapéuticas que nos permitan evitar su progresión en dicho sentido; hasta ahora el manejo es simplemente sintomático.

Es importante para nosotros reportar pacientes con esta patología, así como las complicaciones y nuevas asociaciones que encontramos, como parte de nuestro aprendizaje. Igualmente importante es reportar la evolución y propuestas terapéuticas, a fin de encontrar opciones para ayudar a este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OJI V, TADINI G, AKIYAMA M, BLANCHET-BARDON C, BODEMER C, BOURRAT E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607-41.
2. OEFFNER F, MARTINEZ F, SCHAFFER J, SALHI A, MONFORT S, OLTRA S, et al. Intronic mutations affecting splicing of MBTPS2 cause ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome. *Exp Dermatol*. 2011;20(5):447-9.
3. TANG L, LIANG J, WANG W, YU L, YAO Z. A novel mutation in MBTPS2 causes a broad phenotypic spectrum of ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome in a large Chinese family. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(4):716-22.
4. MCLEOD JMH. Three cases of ichthyosis follicularis associated with baldness. *Br J Dermatol*. 1909; 21(1):165-89.
5. KAMO M, OHYAMA M, KOSAKI K, AMAGAI M, EBIHARA T, NAKAYAMA J, et al. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia syndrome: a case report and a pathological insight into pilosebaceous anomaly. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(4):403-6.
6. OEFFNER F, FISCHER G, HAPPLE R, KÖNIG A, BETZ RC, BORNHOLDT D, et al. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet*. 2009;84(4):459-67.
7. MÉGARBANÉ H, ZABLIT C, WAKED N, LEFRANC G, TOMB R, MÉGARBANÉ A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: report of a new family with additional features and review. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(3):323-7.
8. TRABOULSI E, WAKED N, MÉGARBANÉ H, MEGARBANE A. Ocular findings in ichthyosis follicularis, alopecia, photophobia (IFAP) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2004;25(2):153-6.
9. ERAMO LR, ESTERLY BN, ZIESERL EJ, STOCK EL, HERRMANN J. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia. *Arch Dermatol*. 1985;121(9):1167-74.
10. APPELL ML, SHERERTZ EF. A kindred with alopecia, keratosis pilaris, cataracts, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(1 Pt 1):89-95.
11. CAMBIAGHI S, BARBARESCHI M, TADINI G. Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP) syndrome in two unrelated female patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(5 Suppl):S156-8.
12. HERD RM, BENTON EC. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: report of a new pedigree. *Br J Dermatol*. 1996;134(1):138-42.
13. VAN OSCH LD, ORANJE AP, KEUKENS FM, VAN VOORST VADER PC, VELDMAN E. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: a family study of seven male cases and six female carriers. *J Med Genet*. 1992;29(1):36-40.
14. SATO-MATSUMURA KC, MATSUMURA T, KUMAKIRI M, HOSOKAWA K, NAKAMURA H, KOBAYASHI H, et al. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia in a mother and daughter. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):157-62.
15. BOENTE MC, BIBAS-BONET H, CORONEL AM, ASIAL RA. Atrichia, ichthyosis, follicular hyperkeratosis, chronic candidiasis, keratitis, seizures, mental retardation and inguinal hernia: a severe manifestation of IFAP syndrome? *Eur J Dermatol*. 2000;10(2):98-102.
16. CAMBIAGHI S, BARBARESCHI M, TADINI G. Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP) syndrome in two unrelated female patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(5 Suppl):S156-8.
17. KHANDPUR S, BHAT R, RAMAM M. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome treated with acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005;19(6):759-62.