

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE
MEDICINA**

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ESPECTRO DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE DR. BALMIS EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS**

AUTOR: AMAT SÁNCHEZ, MARIA.

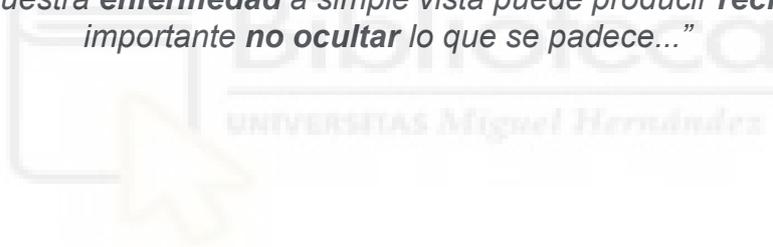
TUTORA: Dra. Maria Isabel Betlloch Mas.

Servicio de Dermatología HGUA Dr. Balmis

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria de FEBRERO

*“En una **sociedad** donde lo que domina es el mundo de la **imagen**, donde nuestra **enfermedad** a simple vista puede producir **rechazo**, es importante **no ocultar** lo que se padece...”*



1. ÍNDICE

1.	ÍNDICE.....	3
2.	LISTA DE ABREVIATURAS	4
3.	RESUMEN.....	5
4.	INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	7
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	14
6.	RESULTADOS.....	17
7.	DISCUSIÓN	30
8.	CONCLUSIONES	35
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
10.	ANEXO: TABLAS E IMÁGENES	40



2. LISTA DE ABREVIATURAS

- AEDV: Academia Española de Dermatología y Venereología
- ALOXE3: gen que codifica la lipoxigenasa 3
- ALOX12B: gen que codifica la araquidonato 12-lipoxigenasa
- ASIC: Asociación Española de Ictiosis
- CAE: Conducto auditivo Externo
- CDSN: gen que codifica la corneodesmosina
- FLG: Filagrina
- ICAR: Ictiosis Congénita Autosómica Recessiva
- IE: Ictiosis epidermiolítica
- ILX: Ictiosis Ligada a X
- IP: Ictiosis Prematuridad
- IQ: Ictiosis Queratinopática
- IV: Ictiosis Vulgar
- KRT-1: Queratina 1
- KRT-2: Queratina 2
- KRT-10: Queratina 10
- LEKTI: Inhibidor linfoepitelial relacionado con el tipo Kazal
- PSS: peeling skin syndrome
- SLC27-A4: gen que codifica la proteína transportadora de ácidos grasos de cadena larga 4.
- STS: Sulfatasa esteroidea
- TGM1: Transglutaminasa 1

3. RESUMEN

Las ictiosis son un grupo de enfermedades raras, muy heterogéneas, de difícil diagnóstico y manejo. El objetivo principal del trabajo es estudiar las ictiosis congénitas diagnosticadas en el HGUA Dr. Balmis, en los últimos 25 años.

Se ha efectuado un estudio observacional retrospectivo de pacientes con ictiosis confirmada clínica y/o genéticamente, entre 1998 y 2023, recogiendo sus variables epidemiológicas, clínicas, tipo de ictiosis, método de diagnóstico y tratamiento recibido

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS.

Se han recogido 24 casos de ictiosis, 10 (41.6%) con diagnóstico de ictiosis vulgar, 6 (25%) Ictiosis ligada a X, 4 (16,7%) Ictiosis autosómicas recesivas, 1 ictiosis queratinopática (4,2%), 1 ictiosis prematuridad (4,2%), 1 caso de peeling skin syndrome (4,2%), y otro de Síndrome de Dorfman-Chanarin (4,2%). En 8 casos (33,3%), se detectó sintomatología (prurito o dolor). Las escamas se localizaron predominantemente en tronco (79,2%) y brazos (83,3%). Se detectaron complicaciones importantes en 6 casos (25%) y 5 (20,8%), fueron hospitalizados.

Para el diagnóstico además de la clínica se utilizó biopsia en 15 casos (62,5%), estudio genético en 10 (41,7%) y determinación enzimática en 2 (8,3%). Las mutaciones detectadas fueron la FLG en 3 casos de ictiosis vulgar, STS en 3 de ILX, y en las 4 ICAR, se detectó mutación de TGM-1 en 3 casos y de ALOXE3 en uno. La mutación CDSN se detectó en el caso de Ictiosis peeling y la de SLC27-A4 en el caso de IP. La mayoría de casos fueron tratados tópicamente y en 2 se utilizaron retinoides orales.

Palabras clave: Ictiosis congénitas, queratinización, cornificación.

ABSTRACT:

Ichthyoses are a group of rare, very heterogeneous diseases that are difficult to diagnose and manage. The main objective of this study is to examine congenital ichthyosis diagnosed in the HGUA Dr. Balmis over the last 25 years.

A retrospective observational study of patients with clinically and/or genetically confirmed ichthyosis between 1998 and 2023 was carried out, collecting epidemiological and clinical variables, type of ichthyosis, method of diagnosis and treatment received. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Twenty-four cases of ichthyosis were collected, 10 (41.6%) with a diagnosis of ichthyosis vulgaris, 6 (25%) X-linked ichthyosis, 4 (16.7%) autosomal recessive ichthyosis, 1 keratinopathic ichthyosis (4.2%), 1 prematurity ichthyosis (4.2%), 1 case of peeling skin syndrome (4.2%), and 1 case of Dorfman-Chanarin syndrome (4.2%). In 8 cases (33.3%), symptomatology (pruritus or pain) was detected. The scales were predominantly located on the trunk (79.2%) and arms (83.3%). Major complications were detected in 6 cases (25%) and 5 (20.8%) were hospitalized.

In addition to clinical diagnosis, biopsy was used in 15 cases (62.5%), genetic study in 10 (41.7%) and enzyme determination in 2 (8.3%). The mutations detected were FLG in 3 cases of ichthyosis vulgaris, STS in 3 cases of ILX, and in the 4 ICARs, TGM-1 mutation was detected in 3 cases and ALOXE3 in one case. CDSN mutation was detected in the case of Ichthyosis peeling and SLC27-A4 mutation in the case of IP. Most cases were treated topically, and oral retinoids were used in 2 cases.

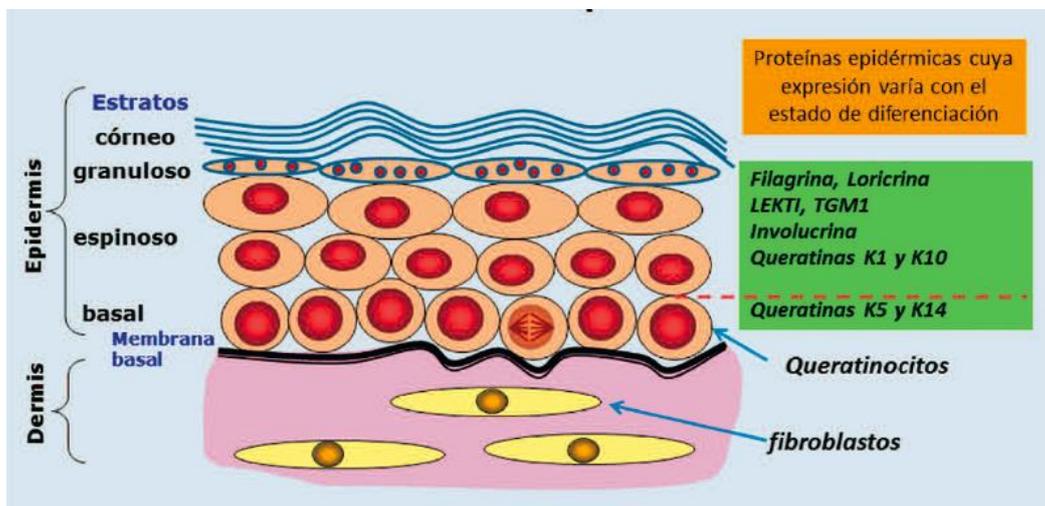
Key words: Congenital ichthyosis, keratinization, cornification.

4. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El término “ictiosis” proviene de la raíz griega ‘*ichthys*’, que significa pez, término utilizado por primera vez en 1808 por Robert William, para hacer referencia a las enfermedades que cursan con descamación de la piel, por su similitud con las escamas de los peces¹.

Las ictiosis hereditarias son un grupo heterogéneo de desórdenes de la cornificación que se caracterizan por presentar hiperqueratosis y/o descamación. Algunos se presentan de forma congénita y otros pueden aparecer de forma tardía². La queratinización o cornificación es el proceso de diferenciación de los queratinocitos desde la capa basal al estrato córneo. La consecuencia final de este proceso es la aparición de los corneocitos que componen la capa córnea y que están formados por filamentos de queratina y la matriz proteica que los agrega. La función de la capa córnea es limitar el acceso de irritantes y alérgenos exógenos y regular las pérdidas transepidérmicas de agua.

Figura 1. Proceso de diferenciación epidérmica y proteínas que se sintetizan en los distintos estratos en condiciones normales³.



Las ictiosis son causadas por diversos trastornos en la diferenciación terminal de la epidermis. Estos incluyen defectos de las proteínas estructurales del citoesqueleto, es decir, queratina, proteínas no adhesivas y transmembrana como las conexinas, o proteínas de la “envoltura cornificada” como la filagrina o la loricrina. En todas las ictiosis congénitas, la función de barrera de permeabilidad se ve afectada.

A lo largo de décadas, las ictiosis hereditarias han sido objeto de estudio, debido a su complejidad genética, variabilidad clínica, dificultad diagnóstica y consecuencias en la calidad de vida. Se han descrito más de 20 tipos de ictiosis, y en los últimos años también se ha establecido alguna correlación genotipo-fenotipo^{4,5}.

En el año 2009 se elaboró una nueva **clasificación** de las ictiosis teniendo en cuenta los últimos conocimientos moleculares y fisiopatológicos de la enfermedad, que está basada en parámetros clínicos y genéticos, lo que ha permitido orientar mejor el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes¹.

ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS	ICTIOSIS SINDRÓMICAS
<p>ICTIOSIS COMUNES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ictiosis Vulgar - Ictiosis ligada a X (no sindrómica) <p>ICAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Formas mayores</u>: Ictiosis Arlequín, Ictiosis Lamelar - <u>Formas menores</u> <p>ICTIOSIS QUERATINOPÁTICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Formas mayores</u> - <u>Formas menores</u> <p>Otras formas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de la piel exfoliada - Otras formas 	<p>ICTIOSIS LIGADAS A X SINDRÓMICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ILX sindrómica - Ictiosis folicular- atriquia-fotofobia (síndrome IFAP) - Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle (Condrodisplasia punctata) <p>ICTIOSIS AUTOSÓMICAS SINDRÓMICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Trastornos del pelo</u> - <u>Trastornos neurológicos</u> - <u>Curso de la enfermedad letal</u> - <u>Otros</u>: Síndrome de Chanarin-Dorfman, síndrome ictiosis prematuridad.

Tabla 1. Clasificación actual de las ictiosis según Consenso 2009 (Tabla adaptada de Tabla1- ANEXO I).

Aún siendo una enfermedad predominantemente cutánea, también existen ictiosis con afectación en otros órganos, por lo que la clasificación actual las agrupa como ictiosis no sindrómicas e ictiosis sindrómicas.

Las **no sindrómicas** son aquellas en las que el defecto genético se manifiesta exclusivamente en la piel, mientras que en las sindrómicas, la enfermedad se presenta además en otros órganos^{1,2}.

Dentro de las formas no sindrómicas de ictiosis se distinguen cuatro grupos: las ictiosis comunes, las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR), las ictiosis queratinopáticas (IQ) y otras formas menos frecuentes de ictiosis, como el Síndrome de la Piel Exfoliada².

Entre las Ictiosis comunes, se encuentran la Ictiosis Vulgar (IV) y la Ictiosis ligada a X (ILX) que son las dos ictiosis más frecuentes. Se describe una frecuencia de 1:250 en IV y 1:2.000-6.000 recién nacidos para la ILX¹.

La **ictiosis vulgar** es una enfermedad autosómica dominante, causada por mutaciones de pérdida de función en el gen filagrina (FLG), lo que provoca una hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis, y una capa granular ausente o reducida. Se manifiesta durante la infancia e incluye descamación fina y blanca generalizada, hiperlinealidad palmoplantar y queratosis pilar. Existe predisposición a manifestaciones atópicas, en un 40% de los casos⁶.

Figura 2. Características clínicas de la ictiosis. A: Hiperlinealidad palmar; B: Escama pequeña; C: Escama grande.



La **ictiosis ligada al cromosoma X** está causada por deleciones del gen STS, que provoca una deficiencia de sulfatasa esteroidea. Afecta a varones y el fenotipo se manifiesta al nacimiento o en la infancia. Se caracteriza por escamas grandes, marrones, generalizadas, aunque aparece especialmente en la zona del cuello, áreas retroauriculares, y áreas extensoras de tronco y extremidades^{2,5}.

La presentación clínica y la gravedad de las **ICAR** varían desde la ictiosis arlequín (IH) hasta la ictiosis lamelar (LI), la eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC) y la ictiosis pleomórfica (IP). La mayoría de los bebés nacen con una membrana de colodión. Actualmente, se conocen doce genes causantes de las ICAR, y las mutaciones en ALOXE3, ALOX12B y TGM-1 son las más comunes^{2,5}.

Figura 3. A: Bebe colodión; B: Ictiosis queratinopática al nacimiento.



La **ictiosis queratinopática** está causada por mutaciones en genes de la queratina (KRT1, KRT2 y KRT10), lo que provoca epidermólisis de los queratinocitos y alteración de la formación de membranas lipídicas extracelulares. Agrupa a la ictiosis epidermolítica (IE), que se presenta al nacimiento con eritrodermia y grandes erosiones, la ictiosis epidermiolítica superficial, también presente al nacimiento, y otras formas menores.

Dentro de las formas sindrómicas, están agrupadas **otras ictiosis más raras** como la queratodermia lorricrina, la eritroqueratodermia variabilis, el síndrome de la piel exfoliada, la eritrodermia ictiosiforme reticular congénita y el síndrome KLICK. Por otro lado, entre las formas sindrómicas de ictiosis se distinguen las formas autosómicas recesivas, que engloban las ictiosis asociadas a trastornos del pelo, a alteraciones neurológicas, las formas ILX sindrómicas, la ictiosis folicular-atricquia-fotofobia (síndrome IFAP) y el síndrome de Conradi-Hünemann-Happle (Condrodisplasia puntacta)^{2,5}.

El **diagnóstico inicial** se basa en la historia clínica y los hallazgos físicos, e histológicos, sin embargo, la gran variedad en la expresión clínica hace el diagnóstico difícil incluso para los dermatólogos más experimentados, de manera que el diagnóstico molecular es fundamental para determinar el tipo de ictiosis⁵. El estudio histopatológico requiere una cuidadosa correlación con la clínica y en algunos casos aporta información relevante para el diagnóstico. Por ejemplo, en la ictiosis vulgar es característico, la ausencia o disminución del estrato granuloso, o en la ictiosis epidermolítica, la presencia de ampollas microscópicas y fisuras acantolíticas. La microscopía electrónica es otra herramienta muy útil⁷.

Los métodos de genética molecular tienen un papel insustituible en el diagnóstico de la ictiosis. Actualmente se han identificado más de 50 mutaciones genéticas asociadas, lo que permite realizar un diagnóstico preciso, expresar el pronóstico de la enfermedad y dar un adecuado consejo genético a las familias afectadas⁷.

En cuanto al **tratamiento**, este se centra en aliviar los síntomas y mejorar la función de la barrera cutánea. Es fundamentalmente tópico, puede incluir el uso de

emolientes y humectantes para mantener la piel hidratada, también se usan cremas con ácido salicílico o urea para reducir la descamación, y alfa-hidroxiácidos. En casos más graves, se utilizan retinoides sistémicos ^{7,8}

Por último, la existencia de **asociaciones y redes de apoyo** en las enfermedades raras y poco frecuentes como la ASIC (Asociación Española de Ictiosis), tiene un papel relevante, apoyando a los pacientes con ictiosis y sus familias, creando campañas para su integración social e inclusión educativa³.

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), también ha creado unas guías para pacientes, elaboradas por expertos, para que los pacientes conozcan más su enfermedad y puedan entenderla⁹.

4.1. HIPOTESIS

Las ictiosis congénitas son un grupo heterogéneo de trastornos de la queratinización con gran variabilidad en sus características fenotípicas, clínicopatológicas y genéticas, diferentes según la población estudiada. Su clasificación, actualmente basada en un consenso internacional, supone un desafío incluso para especialistas.

Nuestra hipótesis parte de la base de que el estudio de las peculiaridades de la cohorte de pacientes diagnosticados de ictiosis congénitas en nuestro ámbito, permitirá profundizar en el conocimiento de estas enfermedades y en su diagnóstico ajustado a la clasificación vigente.

4.2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar las características de los pacientes diagnosticados de ictiosis congénitas en el Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar las características epidemiológicas de los pacientes incluidos.
2. Estudiar sus características clínicas y comorbilidades.
3. Estudiar el método de diagnóstico utilizado: clínico, laboratorio, histológico y genético.
4. Clasificar las ictiosis en función de la clasificación vigente.
5. Describir los tratamientos realizados.
6. Correlacionar el fenotipo de ictiosis y su evolución con la mutación genética detectada.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO, SUJETOS DE ESTUDIO Y ÁMBITO

- Estudio observacional retrospectivo de pacientes con ictiosis confirmada clínica y/o genéticamente, atendidos entre 1998 y 2023 en el Servicio de Dermatología del HGU Dr. Balmis.

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos con ictiosis diagnosticada clínica o genéticamente de Ictiosis congénita por dermatólogos experimentados de acuerdo con la clasificación actual de las ictiosis.

5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Casos sin confirmación clínica y/o genética.
- Casos en los que los datos de la historia sean insuficientes, o a los que no se pueda acceder.
- Casos de ictiosis adquirida.

5.4. VARIABLES

- Variables epidemiológicas o de identificación: sexo (varón, mujer); edad del paciente (años), edad al diagnóstico, antecedentes familiares de ictiosis y de atopia, antecedentes obstétricos y antecedentes personales de atopia.

- Variables clínicas: tipo y distribución de las escamas, localización, sintomatología (picor, dolor), evolución y comorbilidades (oftalmológicas, neurológicas, ORL...).
- Variables de diagnóstico: histológica, laboratorio, Estudio genético y tipo de mutaciones detectada.
- Clasificación de la ictiosis: según la clasificación de la ictiosis según la clasificación internacional vigente (Tabla. Anexo I).
- Variables de tratamiento: tópico, sistémico.

5.5. RECOGIDA DE DATOS

Se efectuó una preselección de todos los pacientes diagnosticados de ictiosis incluidos en el archivo de imágenes del servicio de Dermatología (programa *Sargonet*), empleando como términos de búsqueda las palabras: “*ictiosis*”, “*ictiosis congénita*”, “*ictiosis vulgar*”, “*ictiosis lamelar*”, “*ictiosis ligada a X*” y “*eritrodermia ictiosiforme congénita*”. Se verificaron los criterios de inclusión mediante el acceso a las historias clínicas con los programas Abucasis y Orion. Se recogieron todas las variables de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, anonimizando todos los datos.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se empleará el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 27.0. Todas las variables han sido objeto de un análisis descriptivo. Mediante un análisis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov)

se determinó la distribución normal de las variables continuas. Las variables con distribución normal se han definido por su media y desviación estándar y las cualitativas se han definido por su frecuencia y porcentaje. Para comparar las variables cuantitativas se ha utilizado el test de la T de Student o el test de U de Mann Whitney. Y para las variables cualitativas, el test Chi cuadrado.

5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo la recogida de datos depende de la información disponible en las bases de datos consultadas, que pueden estar incompletas o inaccesibles.



6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS GLOBALES

En el estudio efectuado se han detectado 24 casos de ictiosis a lo largo de 25 años, 15 (62,5%) del sexo masculino. La edad al diagnóstico osciló entre 0 meses y la edad adulta, siendo la edad media al diagnóstico de 145 meses \pm 233 meses. La mediana, en los percentiles 50 y 75 que fue de 24 y 159, respectivamente, lo que significa que más de la mitad de casos se diagnosticaron antes de los 24 meses, y más del 75% antes de los 159 meses, es decir antes de los 14 años, indicando que se trata de una entidad eminentemente de diagnóstico pediátrico.

En nuestra serie, 7 de los casos presentaron **antecedentes** familiares (29,2%) y 5 (20,8%) antecedentes personales de atopia. Se detectaron antecedentes obstétricos en 4 de ellos (16,7%).

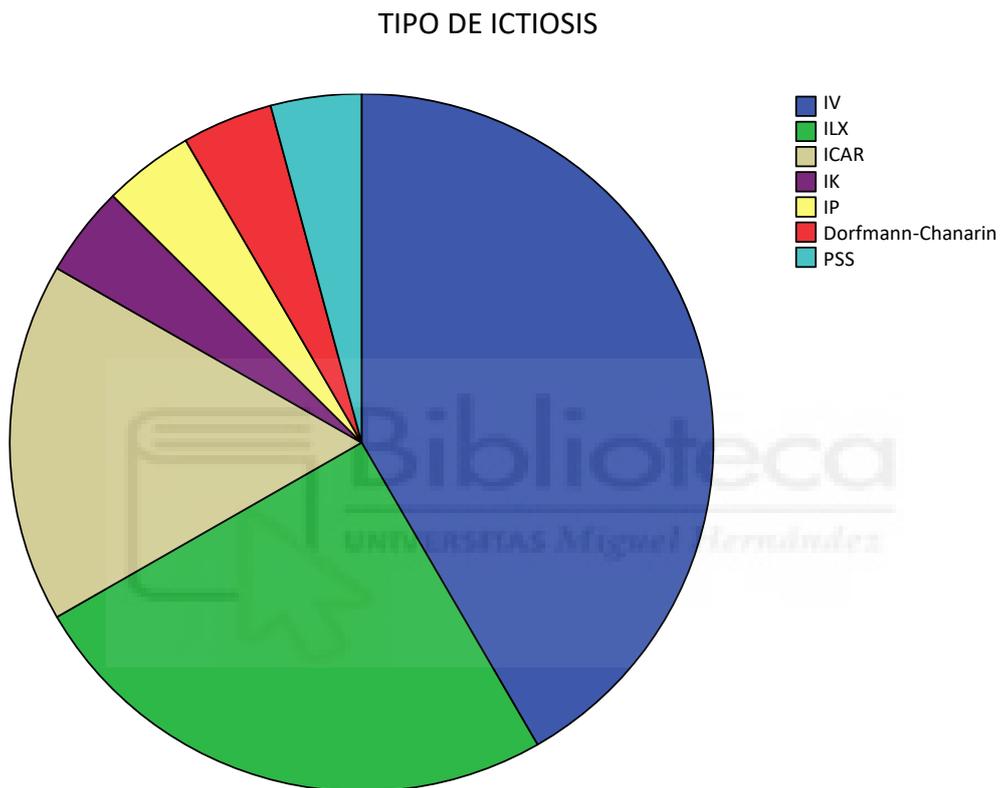
Tabla 2. Características epidemiológicas del estudio.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	N (%)
Sexo masculino	15 (62,5%)
Edad media al diagnóstico en meses	145 meses \pm 233 meses
Edad al diagnóstico <12 meses	12 (50%)
Antecedentes familiares ictiosis	7 (29,2%)
Antecedentes personales Atopia	5 (20,8%)
Antecedentes obstétricos	4 (16,7%)

De los 24 casos detectados 4 (16,7%) nacieron como **bebe colodión**.

Los tipos de ictiosis **diagnosticadas** fueron 10 casos IV (41,6%), 6 casos ILX (25%), 4 casos ICAR (16,7%), 1 caso IK (4,2%), 1 caso IP (4,2%), 1 caso PSS (4,2%), y 1 caso Síndrome de Dorfman-Chanarin (4,2%).

Gráfica 1. Tipos de ictiosis



En cuanto a las manifestaciones clínicas, el **tipo de escama** detectada a la exploración fue grande en 11 casos (45,8%) y pequeña en 14 casos (58,3%) y en 3 casos (12,5%) se detectaron también fisuras.

De los 24 casos se detectó **sintomatología** en 8 casos (33,3%), prurito en 4 de ellos (16,7%) y dolor en uno (4,2%).

En cuanto a la **localización de las escamas**, 19 casos (79,2%) con lesiones en tronco, 5 (20,8%) en el cuero cabelludo, 10 (41,7%) en pliegues de cara y cuello, 19 (79,2%) en brazos, 20 (83,3%) en piernas, 5 (20,8%) en genitales, 11 (45,8%) en manos, 6 (25%) en pies, 4 (16,7%) en bañador, 9 (37,5%) con lesiones palmoplantares y uno (4,2%) en uñas.

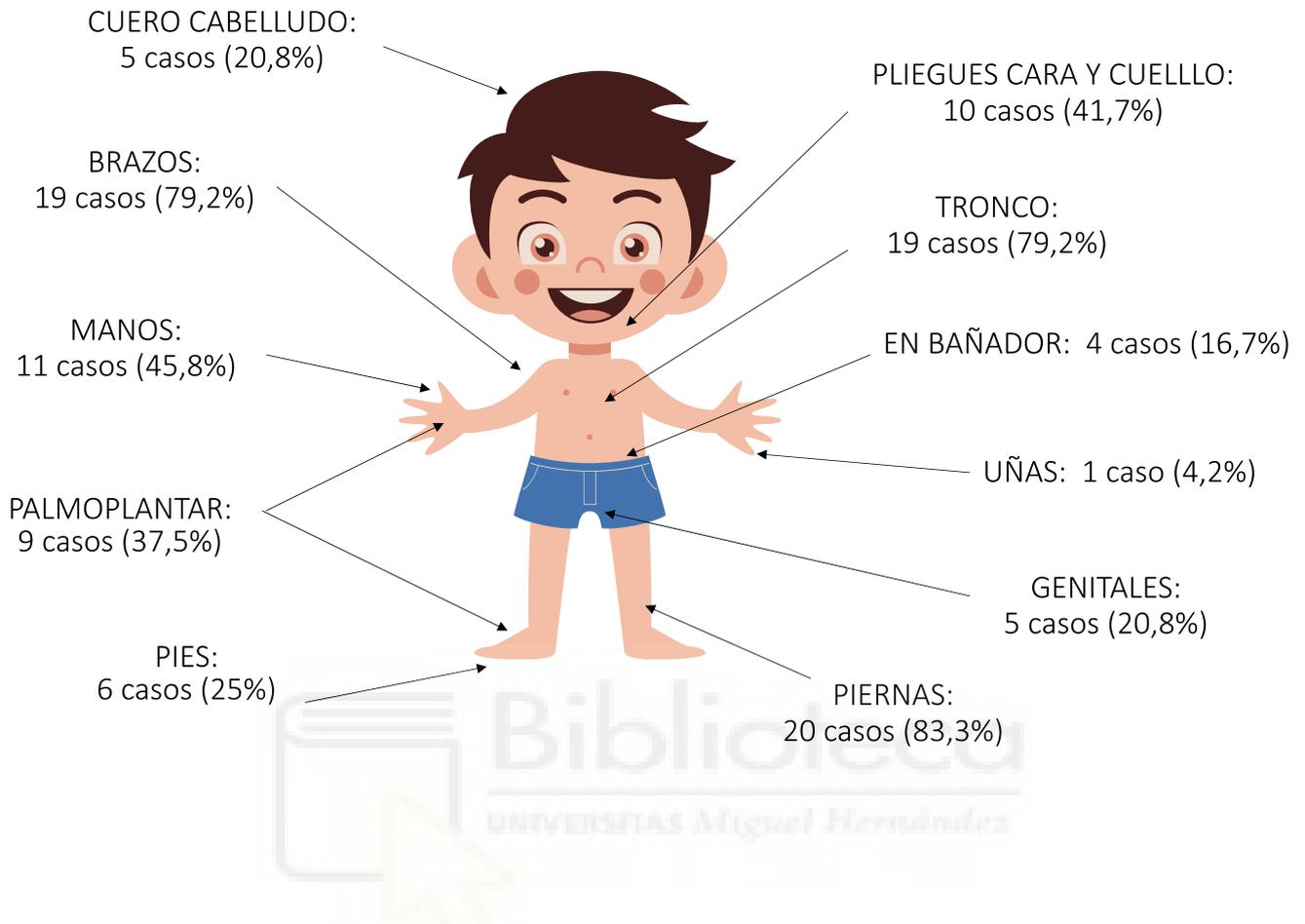
Las **comorbilidades** detectadas fueron: 5 casos con afectación del conducto auditivo externo (CAE) (20,8%), alteraciones de la vista en 2 casos (8,3%) y alteraciones urológicas también en 2 casos (8,3%).

Se detectaron **complicaciones importantes** en 6 casos (25%). Además, fueron **hospitalizados** 5 casos (20,8%), 3 casos (12,5%) por bebe colodión y los otros 2 (8,3%) por neumonía.

Tabla 3. Características clínicas de los diferentes tipos de ictiosis

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		IV	ILX	ICAR	IK	PSS	SINDRÓMICAS
Bebe colodión		0	0	3	0	0	1
Tipo de Escama	Escama grande	5	1	3	1	1	0
	Escama pequeña	5	5	2	0	0	2
	Fisuras	1	0	1	1	0	0
Sintomatología	Prurito	3	0	2	0	0	1
	Dolor	0	0	1	1	0	0
Comorbilidades	ORL	0	1	4	0	0	0
	Oftalmológicas	0	1	1	0	0	0
	Urológicas	0	2	0	0	0	0
Complicaciones		0	0	3	0	1	2
Hospitalización	Neumonía	0	0	0	1	0	1
	Bebe colodión	0	0	3	0	0	0

Gráfica 2. Localización de las lesiones.

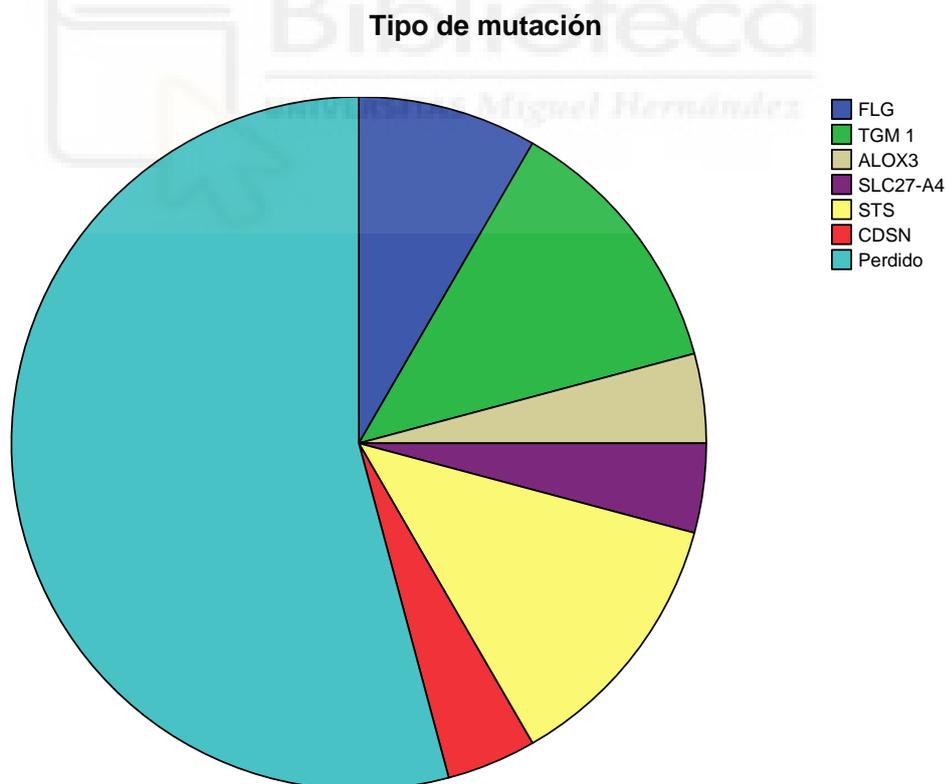


Para el **diagnóstico** además de la clínica se utilizó la biopsia en 15 casos (62,5%), el estudio genético en 10 (41,7%) y determinación enzimática en 2 (8,3%). Las mutaciones detectadas fueron la FLG en 3 de los 10 casos de ictiosis vulgar, la mutación STS en 3 de los 6 casos de ILX, y en las 4 ICAR, se detectó mutación de TGM-1 en 3 casos y en uno, la mutación de ALOXE3. La mutación CDSN se detectó en el caso de Ictiosis peeling y la mutación de SLC27-A4 en el caso de IP.

Tabla 4. Métodos diagnósticos usados en cada tipo de ictiosis

MÉTODO DIAGNÓSTICO		CLÍNICO	AP	GENÉTICO	LABORATORIO
NO SINDRÓMICAS	ICTIOSIS VULGAR	1	7	2	0
	ICTIOSIS LIGADA A X	0	1	3	2
	ICAR	0	3	4	0
	ICTIOSIS QUERATINOPÁTICA	0	1	0	0
	PEELING SKIN SYNDROME	0	1	1	0
SINDRÓMICAS	ICTIOSIS PREMATURIDAD	0	1	1	0
	SÍNDROME DE DORFMANN CHANARIN	0	1	0	0

Gráfica 3. Tipos de mutaciones



Los **tratamientos** efectuados fueron a nivel tópico, hidratantes, queratolíticos, emolientes (alfa-hidroxiácidos), corticoides y tratamientos sistémicos, tratamiento con retinoides.

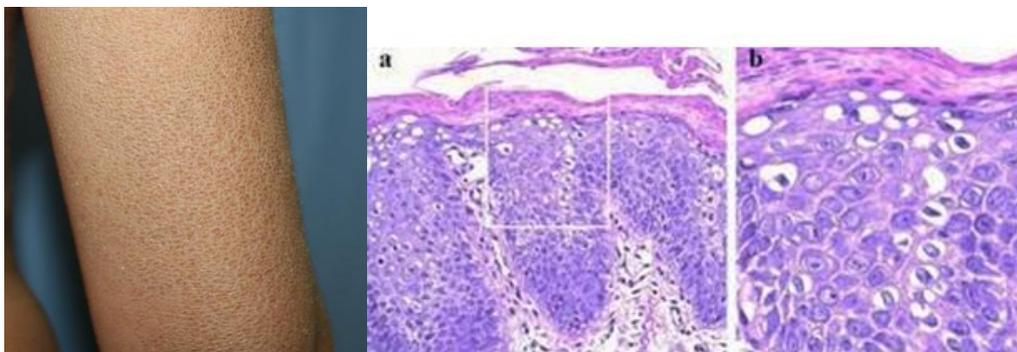
El 100% de los casos (24 casos) fueron tratados con tratamiento tópico, 8 casos (33,3%) con queratolíticos, 3 casos (12,5%) con alfa-hidroxiácidos, 3 casos (12,5%) con corticoides, 4 casos (16,7%) con tratamiento sistémico, 2 de ellos (8,3%) recibieron retinoides orales, un caso (4,2%) fue tratado con Dupilumab y otro caso (4,2%) con ácidos grasos.

6.2. RESULTADOS SEGÚN LOS DIFERENTES TIPOS DE ICTIOSIS

ICTIOSIS VULGAR (IV)

Es la ictiosis más frecuente con 10 casos (41,6%), de los que 7 fueron diagnosticados con más de 13 meses. En 2 de ellos (8,3%), se han detectado antecedentes familiares y en 5 casos, antecedentes personales de atopia, lo que ha resultado significativo con respecto al resto de ictiosis ($p < 0,006$). En ningún caso se detectaron antecedentes obstétricos.

Figura 4. Imagen clínica e histológica de una Ictiosis Vulgar.



En cuanto a las **características clínicas**, el tipo de escama fue grande en 5 casos, y pequeña en los otros 5. Solo se detectaron fisuras en un caso. 3 pacientes presentaron prurito y ninguno dolor u otros síntomas.

En cuanto a la **localización** de las lesiones, fueron los siguientes: tronco en 7 casos, brazos y piernas en 8 , manos 5 palmoplantar en 4, cara y cuello en 3 casos, pies en 1 caso, y ninguno presentó lesiones en genitales, cuero cabelludo, pliegues, o uñas. De estos resultados ha sido significativo no obtener en ningún caso lesiones en genitales (p 0,047) ni en cuero cabelludo (p 0,004), en relación al resto de ictiosis. Ningún paciente nació como bebe colodión.

El método **diagnóstico** más utilizado en la IV fue la biopsia, realizada en 7 casos, en la que el hallazgo característico fue una disminución de la capa granulosa. En 2 de los casos se realizó estudio genético, que confirmó la mutación de FLG en ambos. Y el caso restante fue diagnosticado exclusivamente en base a la clínica, antecedentes personales y familiares.

Entre las **comorbilidades** estudiadas, no fueron relevantes. Tampoco se registraron **complicaciones** importantes (p 0,022) ni de **hospitalizaciones** (p 0,047), ambos resultados significativos con respecto al resto de ictiosis.

En cuanto al **tratamiento**, los 10 casos se trataron con tratamiento tópico, 1 caso con queratolíticos, 1 con alfa-hidroxiácidos, 1 con corticoides, 2 casos con tratamiento sistémico, 1 caso con retinoides orales y 1 caso con Dupilumab.

ICTIOSIS LIGADA A X (ILX)

Es la 2ª Ictiosis más frecuente. Se han detectado en 6 casos (25%). Se detectaron 3 casos con **antecedentes** familiares y 2 con antecedentes obstétricos. Ninguno presentó antecedentes personales de atopia.

El **tipo de escama** más frecuente fue la escama pequeña, en 5 casos, escama grande solo en 1 caso y ninguno con fisuras. Ninguno presentó síntomas, ni dolor ni prurito.

La lesiones en tronco se detectaron en 5 casos, en 1 caso con afectación en cuero cabelludo, 2 en pliegues de cara y cuello, 5 en brazos y piernas y 1 en manos. No hubo casos con lesiones en genitales, en bañador, en pies, palmoplantares, ni en uñas. Ningún paciente nació como bebe colodión.

Figura 5. Imágenes clínicas características de una ILX.



El **diagnóstico** se confirmó por estudio genético en 3 casos, en los que se detectó la mutación de STS. En 2 casos por la determinación del déficit de la enzima sulfatasa esteroidea y solo un caso con estudio histológico.

En cuanto a las **comorbilidades**, se detectó 1 caso con afectación del CAE, 1 con alteraciones oftalmológicas y 2 con alteraciones urológicas. No se detectaron casos con **complicaciones** ni con **hospitalizaciones**.

Los 6 casos de ILX fueron **tratados** con tratamiento tópico emoliente, en 1 caso con queratolíticos y en otro con alfa-hidroxiácidos.

ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ICAR)

Son ictiosis bastante más raras. En nuestro estudio hemos encontrado 4 casos de ictiosis englobadas en el término ICAR. En 1 caso existían **antecedentes** familiares de ictiosis y en otro, antecedentes obstétricos.

Se detectaron 3 casos con **escama** grande, 2 casos con escama pequeña y 1 caso con fisuras. De los 4 casos, 3 presentaron **sintomatología**, 2 con prurito y el otro caso dolor.

La **localización** de las lesiones fue: tronco en 4 casos, brazos en 3, piernas en 4, pliegues cara y cuello en 3, manos en 3, palmoplantar en 3 y en uñas 1 caso. Además, se han obtenido los siguientes resultados significativos con respecto al resto de ictiosis: genitales 3 casos (p 0,018), cuero cabelludo 4 casos (p 0,007), pies 3 casos (p 0,035) y en bañador 3 casos (p 0,008).

Figura 6. Características clínicas de ICAR. A: Ictiosis en bañador; B: bebe colodión; C: Pseudohainum



De los 4 casos encontrados de ICAR, en 3 nacieron como **bebe colodión**, lo cual ha sido significativo con respecto al resto de ictiosis (p 0,008).

En las 4 ICAR el **diagnóstico** fue realizado mediante estudio genético, siendo significativo con respecto al método diagnóstico del resto de ictiosis (p 0,020). Se detectaron 3 casos con mutación del gen TGM1 y 1 con mutación de ALOX3. En 3 de los 4 casos además del estudio genético también se realizó biopsia.

Entre las **comorbilidades** estudiadas, todos los casos de ICAR (4 casos) presentaron alteraciones del CAE, diferencias significativas con respecto al resto de ictiosis (p 0,000)). También se detectó 1 caso con alteraciones visuales, y ningún caso con alteraciones urológicas. En 3 casos se requirió **hospitalización**, por bebe colodión, también significativo con respecto al resto de ictiosis (p 0,018).

En cuanto al **tratamiento**, los 4 casos de ICAR fueron tratados con tratamiento tópico, 3 con queratolíticos, y 2 con corticoides tópicos.

ICTIOSIS QUERATINOPÁTICA (IK)

Solo obtuvimos 1 caso de IK, en nuestro estudio, diagnosticado antes de los 12 meses. Este caso no presentaba ni **antecedentes** personales de atopia, ni antecedentes familiares de ictiosis ni antecedentes obstétricos.

En cuanto a las **manifestaciones clínicas**, este caso presentó fisuras y escamas grandes, con lesiones en tronco, genitales, cuero cabelludo, pliegues de cara y cuello, en brazos y piernas, en

Figura 7. Imágenes clínicas e histológicas de Ictiosis queratinopática.



manos, pies y palmoplantar. No presentó afectación en bañador ni en uñas. La sintomatología presentada fue dolor. No fue bebe colodión.

El **diagnóstico** se realizó mediante biopsia. El hallazgo característico es una hiperqueratosis epidermiolítica en la epidermis. No se efectuó estudio genético.

No tuvo **comorbilidades**, y fue **hospitalizada** por una neumonía.

En cuanto al **tratamiento**, recibió tratamiento tópico, queratolítico, y sistémico con retinoides orales.

PEELING SKIN SYNDROME (PSS)

Solo se detectó 1 caso en nuestro estudio, diagnosticado después de los 12 meses. No presentaba **antecedentes** personales de atopia, ni antecedentes familiares de ictiosis ni antecedentes obstétricos.

Figura 8. Síndrome de descamación acral.



En cuanto a las **características clínicas**, el tipo de escama era grande sin fisuras y con localización exclusiva palmoplantar.

El **diagnóstico** de este caso se realizó mediante biopsia y estudio genético, en el que se detectó una mutación en el gen CDSN.

No tuvo **comorbilidades**, y las **complicaciones** detectadas fueron una dermatitis atópica y una cardiopatía, sin requerir **hospitalización**.

El **tratamiento** pautado fue tópico, con queratolíticos, alfa-hidroxiácidos y ácidos grasos.

ICTIOSIS PREMATURIDAD

Solo hubo 1 caso de IP diagnosticada clínicamente de ictiosis congénita, antes de los 12 meses. Esta paciente nacida prematura como **bebe colodión**, no presentó **antecedentes** personales de atopia, pero si tenía antecedentes obstétricos y antecedentes familiares de ictiosis.

Figura 9. Imágenes clínicas de paciente con Ictiosis prematuridad.



En cuanto a las **manifestaciones clínicas**, este caso presentó tipo de escama pequeña y con lesiones en las siguientes localizaciones: tronco, genitales, cuero cabelludo, en brazos y piernas. No se vio afectación en bañador ni en uñas, ni en pliegues de cara y cuello, en manos, pies y palmoplantar. La sintomatología que presentó fue prurito.

El **diagnóstico** inicial de este caso se realizó en base al estudio clínico y la biopsia, pero la confirmación se realizó con estudio genético cuando la paciente ya era adulta, en el que se detectó la mutación: SLC27-A4.

No tuvo **comorbilidades**, ni afectación del CAE, ni alteraciones en la vista ni urológicas. Si que se detectaron **complicaciones** en este caso, una neumonía neonatal, que junto a ser un bebé colodión fue motivo de su hospitalización.

Fue tratada únicamente con queratolíticos tópicos.

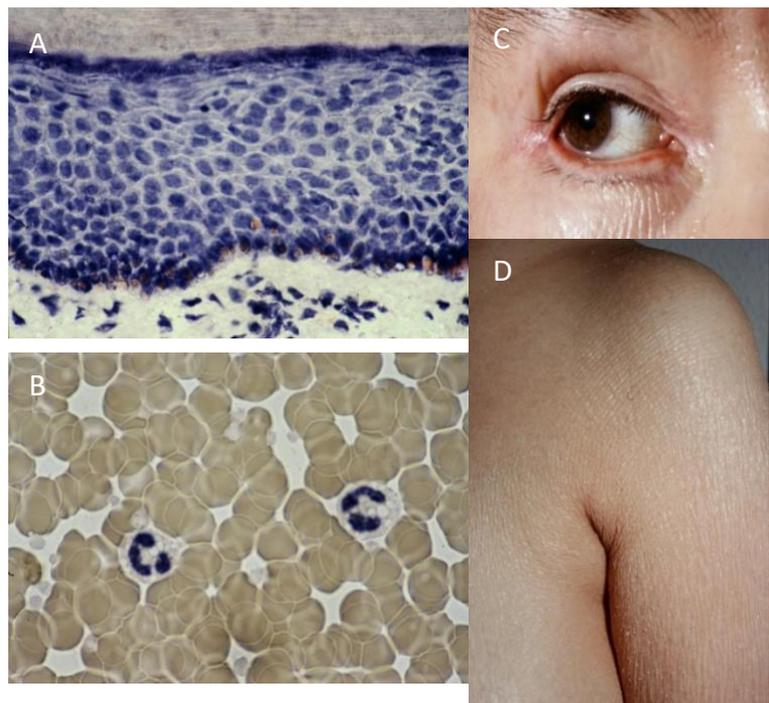
SÍNDROME DE DORFMANN CHANARIN

Solo se detectó 1 caso en nuestro estudio, diagnosticado después de los 12 meses. No presentaba **antecedentes** personales ni familiares de ictiosis ni obstétricos. El tipo de escama que presentaba era pequeña sin fisuras, localizadas en cuero cabelludo, pliegues de cara y cuello, tronco y en brazos y piernas. No presentó ninguna sintomatología.

El **diagnóstico** se confirmó por examen histológico de la piel, en el que se puede ver característicamente el depósito de lípidos neutros, presentes también en la muestra de sangre periférica. No se realizó ni estudio genético ni examen de laboratorio.

Presentó como **complicación** una hepatopatía, que no requirió **hospitalización**. Recibió tratamiento con alfa-hidroxiácidos y queratolíticos tópicos y ácidos grasos orales.

Figura 10. Imágenes clínicas (C y D), histológica (A) y de sangre periférica (B) de la paciente con síndrome de Dorfman-Chanarin



7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se han detectado 24 casos de ictiosis en los últimos 25 años, lo que supone un caso por año. Teniendo en cuenta que el área estudiada abarca una población cercana a 300.000 habitantes, podemos decir que la prevalencia de este grupo de enfermedades es de aproximadamente **0,83 por 100.000 habitantes**, aun asumiendo que pueda haber casos sin diagnosticar. Por tanto, se puede considerar una enfermedad muy rara (definida por 5 casos /10.000 personas, en la Unión europea)¹³.

No hay muchos estudios sobre las ictiosis en general en un área concreta, por lo que no tenemos datos sobre su prevalencia general, a excepción de las ICAR , cuya prevalencia ha sido estudiada en Inglaterra, Israel, India, países Árabes, o países Escandinavos, en Europa^{14,15} y también existe un estudio de las ICAR en España¹⁶. Según este trabajo, la prevalencia de las ICAR se estima en 7.2 individuos por millón de habitantes, unas 294 personas afectadas en España¹⁶.

Solamente hemos encontrado un estudio similar al nuestro, en el que se estudia retrospectivamente una cohorte de ictiosis en un centro de Austria¹⁰, aunque posteriormente también se centran en las ICAR.

En nuestro estudio hemos encontrado que la ictiosis con mayor prevalencia es la IV (41,6%), al igual que se describe en la literatura, siendo la ictiosis más frecuente en la población seguida por la ictiosis ligada a X, que en nuestro estudio también es la segunda más frecuente (25%)⁷. En cuanto a las ICAR, en nuestra serie hemos registrado 4 casos (16,7%), que se corresponde con la prevalencia estimada en España¹¹ , siendo más infrecuentes las ictiosis queratinopáticas y el síndrome de la piel exfoliada, de la

que solo hemos registrado un caso de cada una y las ictiosis sindrómicas, con solo dos casos en nuestra área: ictiosis prematuridad y síndrome de Dorfmann-Chanarin.

Sobre las **características clínicas**, en cuanto a las escamas, no ha habido diferencias relevantes entre los diferentes tipos de ictiosis, ni en la frecuencia o tipo de escama, a diferencia de algunos datos de la literatura que atribuye un predominio de escama pequeña a la IV y de grande a las ICAR e ILX.

La **localización** de las lesiones ha sido muy variada, siendo las más frecuentes las extremidades y tronco, sin diferencias importantes entre los diferentes tipos de ictiosis. Otras localizaciones menos frecuentes en nuestra muestra han sido las manos, pliegues de cara y cuello, palmas y plantas.

En la literatura se describe que las lesiones en la ILX suelen respetar cara, pliegues, palmas y plantas, lo que coincide con los resultados de nuestro estudio, aunque sí que puede afectar la parte lateral y posterior del cuello (“cuello sucio”)⁷. Por otro lado, hemos encontrado que algunas localizaciones como genitales, pies, cuero cabelludo y en bañador, han sido más prevalentes en las ICAR coincidiendo con la literatura. El único caso registrado con lesiones en uñas también ha sido una ICAR. Y por último, destacar que el paciente con síndrome de la piel exfoliada solo presentaba exclusivamente lesiones palmoplantares.

En cuanto a la **sintomatología**, tampoco se han recogido datos relevantes ni diferencias significativas entre los tipos de ictiosis.

Por otro lado, tal y como se describe en la literatura, la mayoría de los casos de ICAR nacen con membrana colodión^{10, 17}. En nuestro estudio 3 de los 4 casos que encontramos con ICAR nacieron como **bebe colodión**, dato que ha supuesto

diferencias significativas en cuanto al resto de ictiosis. El cuarto caso nacido bebe colodión ha sido el caso de Ictiosis prematuridad.

En cuanto a los **antecedentes**, recalcar la relación de la IV con antecedentes personales de atopia, que ha supuesto una diferencia significativa con respecto al resto de tipos de ictiosis en nuestro estudio. Esta correlación también está descrita en la literatura, ya que la IV y algunos tipos de dermatitis atópica comparten la mutación en la filagrina que altera la barrera cutánea ⁷.

Actualmente el Gold estándar para **diagnosticar** las ictiosis es el estudio genético, pero su generalización no ha tenido lugar hasta hace unos años. Previamente para diagnosticar genéticamente una sospecha de ictiosis, sobre todo las más graves como las ICAR, había que recurrir a centros en que efectuaran el estudio molecular por algún proyecto de investigación pero no como práctica habitual.

Los casos de Ictiosis vulgar con características clínicas leves y antecedentes familiares o personales muy claros, no suelen estudiarse genéticamente en la práctica clínica habitual, y se hace un diagnóstico exclusivamente clínico, apoyado mediante estudio histológico, que es muy característico en este tipo de ictiosis.

En las ILX, anteriormente se estudiaban mediante la determinación de las sulfatasa esteroideas, pero recientemente la técnica de elección es el estudio de la mutación STSS.

Las ICAR se diagnostican principalmente mediante estudio genético, mucho más accesible en los últimos años, en los que ya se han descrito más de 10 tipos de mutaciones. La más frecuente en nuestra muestra es la mutación TGM-1, como se describe en la literatura, aunque también hemos encontrado un caso con mutación de ALOXE3.^{11,18,19}

En cuanto a la ictiosis queratinopática, nuestra paciente se diagnosticó por estudio histológico y más tarde cuando hubo disponibilidad para estudiar a la paciente genéticamente no fue posible por su traslado a otro país.

La paciente con Peeling skin síndrome, variedad acral se sospechó por la clínica y la AP, confirmándose posteriormente la mutación en CDSN. No hemos encontrado información en la literatura revisada sobre si dicha mutación tiene algún papel en su cuadro cardiológico.

En el caso de IP, inicialmente se estudiaron diversos genes con la sospecha de una ICAR, sin embargo al ser todos negativos se efectuó un estudio del exoma completo que demostró la mutación correspondiente SLC27-A4, pudiendo identificar la enfermedad, efectuando una correlación genotipo-fenotipo y las complicaciones neonatales que había presentado. Actualmente, la paciente está siendo valorada por si requiere un estudio preimplantacional por deseo de gestación.

Las principales **complicaciones importantes** fueron los 4 casos nacidos bebe colodión y por otro lado, el caso de síndrome de la piel exfoliada que presentó cardiopatía, epilepsia, disfonía y asma² y la paciente con síndrome de Dorfmann-Chanarin presentó una hepatopatía, la cual esta descrita como complicación asociada al síndrome⁷.

En cuanto al motivo de **hospitalización**, se ha encontrado una clara relación con los casos de ICAR nacidos con membrana de colodión. En el caso de ictiosis queratinopática y de la ictiosis prematuridad la hospitalización fue por neumonía al nacimiento.

En las ictiosis comunes (IV y ILX no sindrómica) no se han encontrado **enfermedades asociadas**. Sin embargo, en las ICAR se han registrado alteraciones ORL

siendo clara la relación entre este tipo de ictiosis y dicha comorbilidad^{19,20}. Uno de los casos, registrado como Ictiosis Lamelar presentó como alteraciones asociadas ectropión, alteraciones ORL y sindactilia²².

De los 4 casos de ILX encontradas en nuestra muestra, consideramos que 3 se clasificarían como ILX sindrómicas, ya que uno de ellos presentó asociadas alteraciones oftalmológicas (nistagmus) y urológicas (torsión testicular), otro caso varicocele, y el último presenta alteraciones ORL.

Sobre el **tratamiento**, las ictiosis comunes se controlan tópicamente, pero las ICAR y las IK pueden requerir tratamiento con retinoides orales. En nuestra serie solo 2 pacientes recibieron retinoides orales. Otros pacientes han requerido tratamientos con corticoides, queratolíticos, alfa-hidroxiácidos o ácidos grasos. Uno de nuestros casos con IV, dermatitis atópica, asma, rinitis y síntomas relacionados, fue tratado con éxito con Dupilumab, un inhibidor de la IL-4 utilizado en la dermatitis atópica y actualmente probado en ensayos clínicos como tratamiento para la ictiosis^{8,23}.

El tratamiento es muy dependiente de las características clínicas de cada paciente y del control que lleve de su enfermedad, por lo que debe ser individualizado.

8. CONCLUSIONES

1. La ictiosis es una enfermedad rara (< 5 casos/10.000 personas) cuyo diagnóstico es de predominio pediátrico, aunque algunos casos se diagnostican más tardíamente.
2. Las manifestaciones clínicas de la ictiosis son principalmente escamas de tamaño y localización variable con fisuras asociadas normalmente a picor y/o dolor
3. Los antecedentes familiares juegan un papel importante en determinados tipos de ictiosis como la ILX , y la IV y los antecedentes personales de atopia están muy ligados a la IV.
4. La mayoría de ictiosis de nuestra serie se sospecharon y diagnosticaron por las características clínicas, con apoyo del estudio histológico, determinaciones de laboratorio y estudio genético.
5. El estudio genético ha permitido la correcta clasificación de algunas de las ictiosis más raras como las ICAR, o la IP.
6. Las ictiosis con más complicaciones y/o hospitalizaciones son las ICAR.
7. Las comorbilidades con afectación en otros órganos se asocian principalmente con las ictiosis sindrómicas.
8. La mayoría de ictiosis leves se controlaron con tratamiento tópico y para algunas, más graves se utilizaron retinoides sistémicos, así como nuevas líneas de tratamientos con fármacos biológicos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alava Rodríguez AG, Maruri Aroca G, Guamán Lozada MD, Valdivieso Uriguen MP. ResearchGate [Internet]. Ictiosis. Revisión Bibliográfica.; enero de 2010. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336881548_Ictiosis_Revision_bibliografica/citation/download
2. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Clasificación clínica y molecular de las ictiosis. Piel 2012;27(6):314-26. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2011.09.011>
3. Abad B, Arco A, Arco J, Arroyo C, Arroyo I, Calviño JR, Caballero MC, Casuso AM, Chamorro R, Dávila C, De Lucas R, Fernández A, Garrido P, García EM, Ginarte M, Hernández A, Izquierdo M, Larcher F, López MJ, Martínez-Losa A, Minella M, Narvárez BS, Novoa L, Ordovas M, Pastoret E, Querol M, Redondo P, Rodríguez L, Ruiz B, Sánchez M, Soria G, Soria JM, Ujakpor M, Vega A, Vidal MP; Ictiosis [Internet]. Vol. 10. Asociación Española de Ictiosis; 2016; Disponible en: <https://www.ictiosis.org/wp-content/uploads/2020/06/revista-ictiosis.pdf>
4. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, Van Steensel M, Taïeb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>

5. Pinkova B, Buckova H, Borska R, Fajkusova L. Types of congenital nonsyndromic ichthyoses. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 ;164(4):357-365. <http://doi: 10.5507/bp.2020.050>.
6. Jaffar H, Shakir Z, Kumar G, Ali IF. Ichthyosis vulgaris: An updated review. Skin Health Dis [Internet]. 2023;3(1):e187. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/ski2.187>
7. Vega Almendra N, Aranibar Duran L. Hereditary ichthyosis: A diagnostic and therapeutic challenge]. Rev Chil Pediatr. 2016;;87(3):213-23. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.07.025
8. Aranegui B, Hernández H. Terapéutica tópica. Tratamiento de las Ictiosis.congénitas. PIEL(barcelona) 2014;29(1)43-48. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2013.06.010>
9. Academia, De Dermatología Y Venereología E. Guía para pacientes con ictiosis y trastornos relacionados [Internet]. Fundacionpielsana.es. Disponible en: <https://aedv.fundacionpielsana.es/wp-content/uploads/2020/07/Gui%CC%81a-ictiosis-y-trastornos-relacionados-VF.pdf>
10. Seidl-Philipp M, Schatz UA, Gasslitter I, Moosbrugger-Martinz V, Blunder S, Schossig AS, Zschocke J, Schmuth M, Gruber R. Spectrum of ichthyoses in an Austrian ichthyosis cohort from 2004 to 2017. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(1):17-25. <http://doi: 10.1111/ddg.13968>.
11. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(4):270-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.adengl.2011.11.021.
12. Hernández-Martín A, González-Sarmiento R. Recent advances in congenital ichthyoses. Curr Opin Pediatr. 2015;27(4):473-9. <https://doi: 10.1097/MOP.0000000000000239>.

13. Posada De la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31 Suppl 2:9–20
14. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol* 2019;180(2):272–81. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.17203>
15. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol* 2019;180(3):484–95. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.16882>
16. Hernández-Martín A, Garcia-Doval I, Aranegui B, de Unamuno P, Rodríguez-Pazos L, González-Enseñat MA, Vicente A, Martín-Santiago A, Garcia-Bravo B, Feito M, Baselga E, Círia S, de Lucas R, Ginarte M, González-Sarmiento R, Torrelo A. Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2012 67(2):240-4.
[https://doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.033](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.033)
17. Mohamad J, Samuelov L, Malchin N, Rabinowitz T, Assaf S, Malki L, Malovitski K, Israeli S, Grafi-Cohen M, Bitterman-Deutsch O, Molho-Pessach V, Cohen-Barak E, Bach G, Garty BZ, Bergman R, Harel A, Nanda A, Lestringant GG, McGrath J, Shalev S, Shomron N, Mashiah J, Eskin-Schwartz M, Sprecher E, Sarig O. Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Exp Dermatol* 2021; 30(9):1290-7. <https://doi.org/10.1111/exd.14345>
18. Simpson JK, Martinez-Queipo M, Onoufriadis A, Tso S, Glass E, Liu L, et al. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):729–37. <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>

19. Bastaki F, Mohamed M, Nair P, Saif F, Mustafa EM, Bizzari S, Al-Ali MT, Hamzeh AR. Summary of mutations underlying autosomal recessive congenital ichthyoses (ARCI) in Arabs with four novel mutations in ARCI-related genes from the United Arab Emirates. *Int J Dermatol* 2017;56(5):514-23. <https://doi.org/10.1111/ijd.13568>
20. Pigg M, Bygum A, Gånemo A, Virtanen M, Brandrup F, Zimmer A, et al. Spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis in Scandinavia: Clinical characteristics and novel and recurrent mutations in 132 patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016;96(7):932-7. <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>
21. Chiramel MJ, Mathew L, Athirayath R, Chapla A, Sathishkumar D, Mani T, Danda S, George R. Genotype of autosomal recessive congenital ichthyosis from a tertiary care center in India. *Pediatr Dermatol* 2022; 39(3):420-424. <https://doi.org/10.1111/pde.14944>
22. Colmenarez, V, Duarte, J, Herrera, K., Paez E, Tobias S, Vivas, S C. Ictiosis Lamelar Autosómica Recesiva: revisión de la literatura y caso clínico. *Revista Argentina de dermatología*; 2020; 101:1. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2020000100101
23. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostyński AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 15;17(1):269. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02430-6>.

10. ANEXO: TABLAS E IMÁGENES

ANEXO I: Clasificación clínica actual de las ictiosis según Consenso 2009 ²

Tabla 1 – Clasificación basada en la clínica de las ictiosis ²	
Formas no sindrómicas	Formas sindrómicas
Ictiosis comunes Ictiosis vulgar Ictiosis recesiva ligada a X (no sindrómica)	Ictiosis sindrómicas ligadas a X Ictiosis recesiva ligada a X (sindrómica) Ictiosis folicular-atricuaria-fotofobia (síndrome IFAP) Síndrome de Conradi-Hünermann-Happle (Condrodisplasia puntacta 2)
Ictiosis congénitas autosómicas recesivas <u>Formas mayores</u> Ictiosis arlequín Ictiosis laminar Eritrodermia ictiosiforme congénita <u>Formas menores</u> Bebé colodión autorresolutivo Bebé colodión autorresolutivo acral Ictiosis en traje de baño	Ictiosis sindrómicas autosómicas <u>Trastornos del pelo</u> Síndrome de Netherton Síndrome Ictiosis-hipotricosis Síndrome Ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante Tricotiodistrofia <u>Trastornos neurológicos</u> Síndrome de Sjögren-Larsson Síndrome de Refsum Síndrome MEDNIK
Ictiosis queratinopáticas <u>Formas mayores</u> Ictiosis epidermolítica Ictiosis epidermolítica superficial <u>Formas menores</u> Ictiosis epidermolítica anular Ictiosis de Curth-Macklin Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva Nevus epidermolítico	<u>Curso de la enfermedad letal</u> Síndrome de Gaucher tipo 2 Déficit múltiple de sulfatasas Síndrome CEDNIK Síndrome ARC <u>Otros signos asociados</u> Síndrome KID Síndrome de Chanarin-Dorfman Síndrome ictiosis-prematuridad
Otras formas Queratodermia loricina Eritroqueratodermia variabilis Síndrome de la piel exfoliada Eritrodermia ictiosiforme reticular congénita Síndrome KCLICK	

ANEXO II: CERTIFICADO COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2023-141 - Ref. ISABIAL: 2023-0398

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 29 de noviembre de 2023 (Acta 2023-10), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Isabel Betloch Mas** del Servicio de digestivo del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“ESPECTRO DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE DR. BALMIS EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 20/12/2023 09:48:01

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO III: CERTIFICADO COIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17/01/2024

Nombre del tutor/a	MARIA ISABEL BETLLOCH MAS
Nombre del alumno/a	MARIA AMAT SÁNCHEZ
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Espectro de las ictiosis congénitas diagnosticadas en el Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis en los últimos 25 años
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240115140412
Código de autorización COIR	TFG.GME.MIBM.MAS.240115
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Espectro de las ictiosis congénitas diagnosticadas en el Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis en los últimos 25 años** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

