

Feto arlequín

Silvestre Martínez-García, Ángel Vera, Javier Romero y Vicente Crespo

Servicio de Dermatología y Venereología. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Resumen.—El feto arlequín es la forma de presentación más grave de las ictiosis congénitas. Es una rara entidad hereditaria, de patrón autosómico recesivo, y su pronóstico es fatal en la mayoría de los casos durante el primer año de vida. Se presenta un caso de feto arlequín nacido de padres consanguíneos, que falleció a los 18 días de vida. No se realizó tratamiento con retinoides ni se practicó autopsia.

Palabras clave: ictiosis, feto arlequín, queratoma maligno difuso.

Martínez-García S, Vera A, Romero J, Crespo V. Feto arlequín. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(6):392-4.

HARLEQUIN FETUS

Abstract.—*Introduction:* Harlequin fetus is the most severe form of congenital ichthyosis. It is a rare entity that presents with an autosomal recessive pattern of inheritance, and in most cases, its prognosis is fatal during the first year of life. We present a case of harlequin fetus born to consanguineous parents, which died at 18 days. There was no treatment with retinoid drugs, nor was an autopsy performed.

Key words: ichthyosis, harlequin fetus, diffuse malignant keratoma.

INTRODUCCIÓN

El feto arlequín es la forma más grave y agresiva de las ictiosis congénitas. El primer caso fue descrito por el reverendo Oliver Hart en 1750¹. Esta entidad ha recibido varias denominaciones a lo largo de la historia como ictiosis congénita maligna, queratoma difuso maligno, ictiosis fetal intrauterina o queratoma maligno. Se presenta con un patrón de herencia autosómica recesiva. Tiene un pronóstico fatal en la mayoría de los casos durante el primer año de vida, aunque se han descrito casos de supervivencia superior², sobre todo aquellos que han sido tratados precozmente con etretinato³, utilizado en esta entidad por primera vez en 1985⁴. Estos últimos siguen una evolución muy similar a la que presenta la eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa^{5,6}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos a una recién nacida primogénita de 34 semanas de gestación y 2.050 g de peso, de padres consanguíneos (primos hermanos). El parto fue cefálico y espontáneo, y la niña presentó una puntuación de Apgar de 9/10, con líquido amniótico de coloración amarillenta. No había antecedentes familiares de ictiosis ni de enfermedades cutáneas. La niña presentaba grandes placas queratósicas, duras, gruesas y de coloración marrón-amarillenta, separadas

por fisuras profundas de fondo eritematoso, que recubrían toda la superficie corporal (figs. 1 y 2). También presentaba ectropión severo, con hiperemia conjuntival que ocultaba los globos oculares, *ecclabium* y alteraciones de la pirámide nasal y los pabellones auriculares (fig. 3).

Se realizó una biopsia cutánea de la pierna izquierda, donde se apreciaba una hiperqueratosis compacta lamelar con focos aislados de paraqueratosis y persistencia de la capa granulosa (fig. 4). De acuerdo con los padres, se desestimó el tratamiento con etretinato. Se mantuvo a la paciente con nutrición enteral, sueroterapia, pomadas oculares epitelizantes, analgésicos, emolientes y fomentos con sulfato de cinc (1:1.000). Al final de la primera semana, las grandes escamas empezaron a desprenderse, y apareció debajo un fondo eritematoso. Posteriormente se observaron lesiones cianóticas en las puntas de los dedos de los pies. A los 18 días se produjo el fallecimiento precedido de un empeoramiento de su estado general con intensos episodios de vómitos y pausas de apnea. No se realizó autopsia.

DISCUSIÓN

Las referencias del feto arlequín en la literatura española son muy escasas. El primer caso en España fue publicado por Azúa en 1909⁷ y, posteriormente, se han descrito 8 casos más⁸⁻¹². Se presenta con un patrón de herencia autosómico recesivo. Hay casos recogidos en gemelos¹¹ y en varias ocasiones se ha podido demostrar consanguinidad, como en nuestro paciente^{12,13}. Aunque no se ha detectado el gen anómalo en seres humanos, sí

Correspondencia:
Silvestre Martínez-García. Cañón, 7, 2.º C. 29015 Málaga. España.
Correo electrónico: silvestremg@eresmas.net

Aceptado el 29 de abril de 2003.



Fig. 1.—Aspecto general de la paciente.



Fig. 2.—Fisuras profundas en la espalda y cuello.



Fig. 3.—Ectropión y eclabium severos.

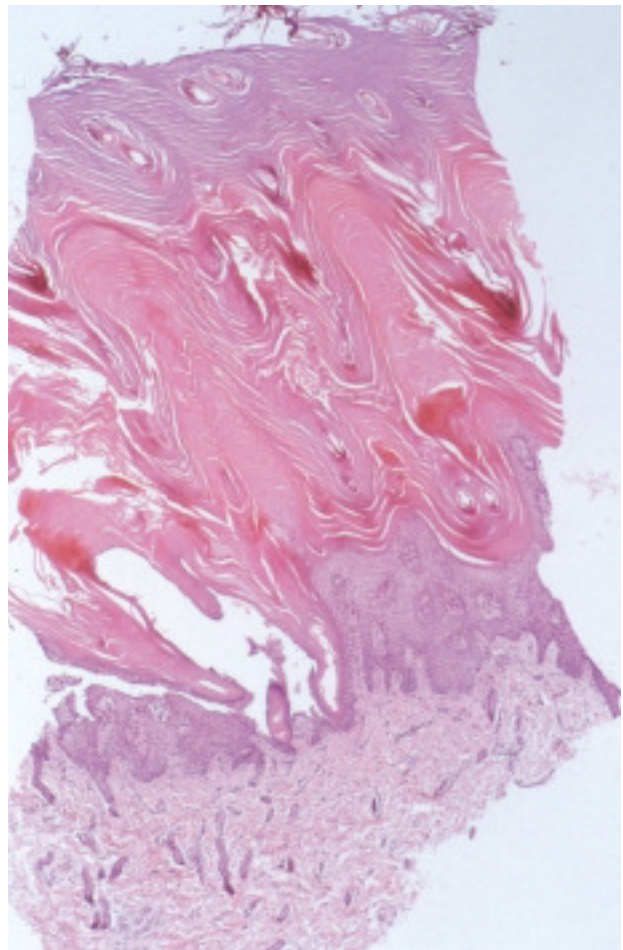


Fig. 4.—Hiperqueratosis compacta lamelar con focos aislados de paraqueratosis y persistencia de la capa granulosa (hematoxilina-eosina).

se ha determinado en ratones la mutación homóloga en el gen *ichq*, en el cromosoma 19 múrido^{12,14}.

Se desconoce la fisiopatología del feto arlequín. Los estudios ultraestructurales y bioquímicos realizados en estos casos han revelado, mediante difracción con rayos X, un patrón de queratina anormal, tipo beta, en lugar del patrón normal tipo alfa, si bien se han descrito casos con queratina normal¹⁵. El feto arlequín, junto con la eritrodermia ictiosiforme ampollosa, la forma Curth-Macklin de la ictiosis *hystrix* y la ictiosis *hystrix* grave, forman un grupo de entidades con trastornos genéticos de la queratinización caracterizados por presentar defectos estructurales de las tonofibrillas¹⁶, con persistencia anormal de los desmosomas en la capa

córnea^{10,12}. El calcio interviene como factor crítico para la diferenciación epidérmica. Estudios recientes plantean una alteración en la calpaína I (proteasa activada por el calcio) en el feto arlequín, ya que se presentan en menor cantidad en la piel de estos pacientes en comparación con la piel de pacientes sanos o con la de otras entidades en la que haya una

alteración de la diferenciación epidérmica¹⁷. Además, también se ha demostrado una disminución de la actividad de las proteínas fosfatasa en cultivos de queratinocitos de feto arlequín¹⁸. Aunque el feto arlequín ha aparecido asociado con otras anomalías congénitas, principalmente renales^{9,19}, nuestra paciente no presentaba ninguna de ellas. Sí se había observado previamente, en cambio, el desarrollo de necrosis digitales que presentó nuestro caso^{14,20}.

El manejo de los pacientes con ictiosis²¹ se basa en el tratamiento tópico, principalmente con queratolíticos (alfahidroxiácidos, urea, ácido salicílico y retinoides), emolientes (propilenglicol al 40-60 % en cura oclusiva, parafina, vaselina, aceites vegetales, etc.) y los derivados de la vitamina D que incrementan las concentraciones de calcio intracelular e inducen la diferenciación terminal²². El ácido salicílico en estos pacientes debe administrarse con precaución, ya que no son raras las intoxicaciones. Es sabido que el ácido salicílico puede producir salicilismo en neonatos y lactantes.

El tratamiento sistémico se basa en retinoides orales, etretinato o acitretino, en dosis de 0,5-1 mg/ kg/ día, o isotretinoína en dosis de 0,5 mg/ kg/ día. Actualmente, hay estudios sobre un nuevo derivado imidazólico, el liarozol, que inhibe la hidroxilación del ácido retinoico dependiente del citocromo P-450²³.

Además de tomarse estas medidas, los pacientes afectados (feto arlequín) también deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos, para control del balance hidroelectrolítico, la temperatura y las posibles infecciones²¹.

El diagnóstico prenatal del feto arlequín puede establecerse con biopsia cutánea por fetoscopia en la 22 semana de gestación²⁴ o en células del líquido amniótico^{25,26}. La ecografía en tres dimensiones puede ser útil también para el diagnóstico prenatal de esta enfermedad²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waring JJ. Early mention of a harlequin fetus in America. *Am J Dis Child* 1932;43:442.
2. Saunders B, Freedman C, Nyhan W, Rice-Asaro M, Mannino F. Influence of nutrition on growth and development of a long-surviving harlequin fetus. *Dysmorph Clin Genet* 1992;6:2-8.
3. Lawlor F. Harlequin baby: Inheritance and prognosis. *Br J Dermatol* 1987;117:528.
4. Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985;112:585-90.
5. Haftek M, Cambazard F, Dhouailly D, Reano A, Simon M, Lachaux A, et al. A longitudinal study of a harlequin infant presenting clinically as non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 1996;135:448-53.
6. Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Pediatrics* 1988;82:870-3.
7. De Azúa J. Hiperkeratosis universal congénita-maligna (ictiosis fetal: Keratoma maligno congénito, etc.). *Actas Dermosifiliogr* 1909;1:77-90.
8. Claramunt C. Queratoma difuso congénito. *Actas Dermosifiliogr* 1954;45:268-72.
9. Correa R, Fidalgo I, San Vicente MT, Rodríguez MR. Feto Arlequín con anomalías renales. *An Esp Pediatr* 1983;19:522-3.
10. Naranjo R, Alcalde M, Sánchez G, Ortega R. Feto Arlequín. *Actas Dermosifiliogr* 1985;76:60-2.
11. Unamuno P, Pierola JM, Fernández E, Román C, Velasco JA. Harlequin foetus in four sibs. *Br J Dermatol* 1987;116:569-72.
12. Morillo M, Novo R, Torrelo A, Mediero I, Zambrano A. Feto Arlequín. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:193-5.
13. Prasad RS, Pejaver RK, Hassan A, Dusari S, Wooldridge MA. Management and follow-up of harlequin sibs. *Br J Dermatol* 1994;130:650-3.
14. Sundberg JP, Boggess D, Hogan ME, Sundberg BA, Rourk MH, Harris B, et al. Harlequin ichthyosis (ichq). A juvenile lethal mouse mutation with ichthyosiform dermatitis. *Am J Pathol* 1997;151:293-310.
15. García Pérez A. Feto Arlequín. Ictiosis congénita maligna. *Monografías de Dermatología* 1991;IV:2:53-6.
16. Anton Lamprecht I. Electron microscopy in the early diagnosis of genetic disorders of the skin. *Dermatologica* 1978;157:65-85.
17. Michel M, Fleckman P, Smith LT, Dale BA. The calcium-activated neutral protease calpain I is present in normal foetal skin and is decreased in neonatal harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 1999;141:1071-26.
18. Kam E, Nirunsuksiri W, Hager B, Fleckman P, Dale BA. Protein phosphatase activity in human keratinocytes cultured from normal epidermis and epidermis from patients with harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 1997;137:874-82.
19. Vijayaragavan S, Bhat BV, Srinivasan S, Bhatnagar RK, Venugopal A. Harlequin fetus with polydactyly and renal dysplasia. *Indian Pediatr* 1990;27:874-6.
20. Kouskoukis C, Minas A, Tousimis D. Ichthyosis congenita fetalis (harlequin fetus). *Int J Dermatol* 1982;21:347-8.
21. Peña Penaba C, Fonseca E, Unamuno P. Tratamiento de las ictiosis. *Piel* 2000;15:290-6.
22. Bittineer B, Bleehen SS, Macneil S. 25(OH)₂ vitamin D₃ increases intracellular calcium in human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1991;124:230-5.
23. Lucker GPH, Heremans AMC, Boegheim PJ, Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM. Oral treatment of ichthyosis by the cytochrome P-450 inhibitor liarozole. *Br J Dermatol* 1997;136:71-5.
24. Blanchet-Bardon C, Dumez Y, Labbe F, Lutzner MA, Puissant A, et al. Prenatal diagnosis of harlequin fetus. *Lancet* 1983;I:132.
25. Akiyama M, Kim DK, Main DM, Otto CE, Hoolbrook KA. Characteristic morphologic abnormality of harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol* 1994;102:210-3.
26. Akiyama M, Hoolbrook KA. Analysis of skin-derived amniotic fluid cells in the second trimester; detection of severe genodermatoses expressed in fetal period. *J Invest Dermatol* 1994;103:674-7.
27. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert TC, Gillet J. Harlequin fetus: Three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:82-5.