



REVISIÓN DE LA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTOS Y TERAPIAS GÉNICAS



HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA: A REVIEW ON DIAGNOSIS, TREATMENT, AND GENE THERAPIES

Herrador T.A.^{1,2}, Migotti J.S.^{1,3}

¹Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC). Naciones Unidas 420, Córdoba, Argentina.

²tiago.alejo.h@hotmail.com

³julimigottiscaglia@gmail.com

Corresponding author:

Tiago Alejo Herrador
tiago.alejo.h@hotmail.com

ORCID 0009-0007-3160-3751

Cite this article as:

Herrador T.A., Migotti J.S. 2024. REVISIÓN DE LA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTOS Y TERAPIAS GÉNICAS. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXV (1): 9-19.

Received: 10/22/2023

Revised version received: 02/02/2024

Accepted: 03/08/2024

General Editor: Elsa Camadro

DOI: 10.35407/bag.2024.35.01.01

ISSN online version: 1852-6233

ABSTRACT

Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) is a genodermatosis caused by a monogenic defect that affects the protein ectodysplasin in tissues derived from the ectoderm. Depending on the transmission mechanism, we can distinguish three types of HED: autosomal recessive, autosomal dominant and linked to the X chromosome (this being the most frequent). Although the phenotypic expression varies according to which gene is affected, all forms of HED share three clinical characteristics: hypodontia, hypohidrosis and hypotrichosis. The conventional treatments have the objective of improving the patient's quality of life, and include dental interventions such as orthodontics and dental implants, dermatological routines for dry skin, and the use of artificial sweat. In recent years, scientific research has focused on genetic engineering to treat HED, developing new promising strategies such as gene therapy with recombinant EDA1, or ER004, developed by Schneider, H. and colleagues. In some clinical trials this strategy effectively reversed clinical manifestations of the disease. Throughout the review we will address HED's symptoms, tools for the correct diagnosis, available treatments and considerations for the differential diagnosis.

Key words: ectodysplasin, ER004, genetic engineering, recombinant protein

RESUMEN

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es una genodermatosis producida por un defecto monogénico que afecta la proteína ectodisplarina en los tejidos derivados del ectodermo. De acuerdo al mecanismo de transmisión, podemos distinguir tres tipos de DEH: autosómica recesiva, autosómica dominante, o ligada al cromosoma X (siendo ésta la más frecuente). Si bien la expresión fenotípica presenta diferencias de acuerdo al gen afectado, las tres características clínicas de la DEH son: hipodoncia, hipotricosis e hipohidrosis. El tratamiento convencional busca mejorar la calidad de vida del paciente, abarcando intervenciones dentales como ortodoncia e implantes dentales, rutinas dermatológicas para piel seca y escamosa, y el uso de sudor artificial. En los últimos años, la investigación científica desplazó el interés desde estos tratamientos hacia la ingeniería genética, surgiendo alternativas prometedoras que en ciertos ensayos clínicos lograron revertir la enfermedad, como lo es la terapia génica con EDA1 recombinante, o ER004, desarrollada por Schneider, H. A lo largo de la revisión se abordarán los síntomas de la enfermedad, las herramientas para el correcto diagnóstico y los tratamientos disponibles, así como otras condiciones a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: ectodisplarina, ER004, ingeniería genética, proteína recombinante

INTRODUCCIÓN

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es una enfermedad genética del tipo genodermatosis, que produce alteraciones en la proteína transmembrana ectodisplasina, lo que conlleva a defectos en dos o más tejidos derivados del ectodermo embrionario. De esta forma, la DEH se caracteriza por la manifestación clínica de hipotricosis (pérdida o ausencia del cabello y vello corporal), hipohidrosis o anhidrosis (disminución o ausencia de la sudoración) que conlleva a hipertermia crónica, y anomalías dentarias de número, forma y tamaño (Aranibar *et al.*, 2005; Marín Botero *et al.*, 2013). No sólo es una enfermedad poco común, presentándose en aproximadamente uno de cada diez mil recién nacidos, sino que comúnmente pasa desapercibida por el personal médico que no tiene las herramientas necesarias para la identificación y correcto diagnóstico de la misma (por lo que es probable que su incidencia en la población sea aún mayor).

Al ser un defecto monogenético, los tratamientos convencionales no buscan curar la enfermedad sino mejorar la calidad de vida de quien la padece, desde un enfoque interdisciplinario que articula la odontología, dermatología y psicología, entre otras ramas de las ciencias de la salud. Sin embargo, en los últimos años, gracias a los avances en el campo de la ingeniería genética, han surgido alternativas terapéuticas con un prospecto prometedor que buscan revertir la enfermedad, como lo es la administración prenatal de proteínas artificiales que suplanten la carencia de ectodisplasina en embriones con DEH.

Esta revisión está orientada hacia el personal médico, teniendo como objetivo brindar herramientas para la identificación y diagnóstico de la DEH, así como recopilar las distintas vías terapéuticas existentes en la actualidad. Se aborda la sintomatología clínica, los mecanismos genéticos y patrones de herencia, las técnicas diagnósticas y los tratamientos convencionales y genéticos disponibles, así como también otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en la consulta clínica.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Se conocen tres mecanismos distintos de transmisión hereditaria de la DEH: ligada al cromosoma X (XDEH o LXDEH), autosómica recesiva, y autosómica dominante. (Aranibar *et al.*, 2005). La XDEH es la forma más común de DEH. Se produce por una mutación en el gen *EDA*, encontrado en el cromosoma X, en el locus Xq13, encargado de codificar la proteína transmembrana ectodisplasina (Aranibar *et al.*, 2005). Al ser ligada al cromosoma X, afecta principalmente al hombre

mientras que las mujeres suelen ser portadoras. Una mujer heterocigota para una variante *EDA* patológica transmite la enfermedad a su descendencia en un 50%, mientras que un hombre la misma variante transmite a todas sus hijas y a ningún hijo (Wright *et al.*, 2022).

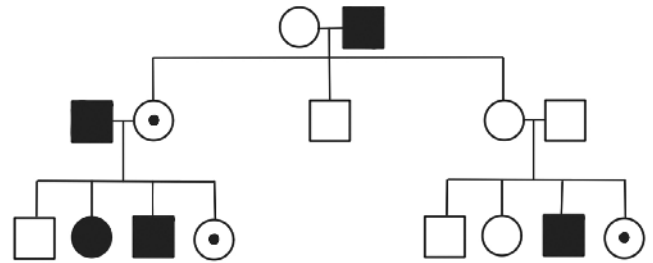


Figura 1. Árbol genealógico de la herencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X.

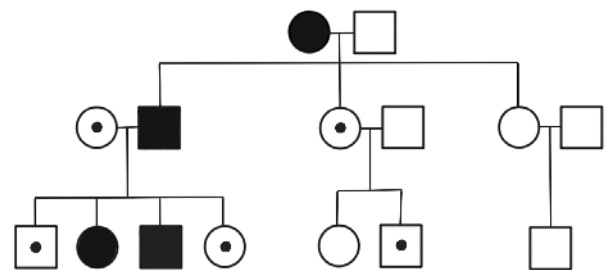


Figura 2. Árbol genealógico de la herencia de la displasia ectodérmica autosómica recesiva.

Por otro lado, la DEH autosómica puede ser recesiva o dominante. En la DEH autosómica recesiva, los padres de un infante afectado son heterocigotos para una variante patológica de los genes *EDAR*, encontrado en el cromosoma dos, en el locus 2q13, *EDARADD*, encontrado en el cromosoma uno, en el locus 1q42.3-q43, o *WNT10A*, encontrado en el cromosoma dos, en el locus 2q35. La descendencia de dos padres heterocigotos tiene un 25% de posibilidades de expresar la enfermedad, un 50% de posibilidades de ser heterocigoto, y un 25% de posibilidades de no heredar ninguna variante patológica. En la DEH autosómica dominante, la descendencia de un individuo con la enfermedad tiene 50% de posibilidades de heredar la variante patológica *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A*, y por ende expresar la enfermedad. (Wright *et al.*, 2022)

La Figura 4 corresponde a un ideograma del cariotipo humano, donde se ven representados esquemáticamente los 46 cromosomas con sus patrones de bandas G. A su vez, se encuentran señalizados los genes *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* y *WNT10A* en sus respectivos locus Xq13, 2q13, 1q42.2-q43 y 2q35.

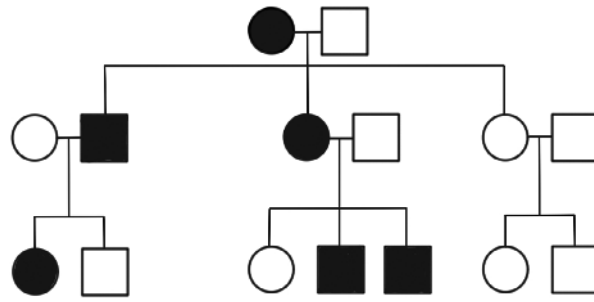


Figura 3. Árbol genealógico de la herencia de la displasia ectodérmica autosómica dominante.

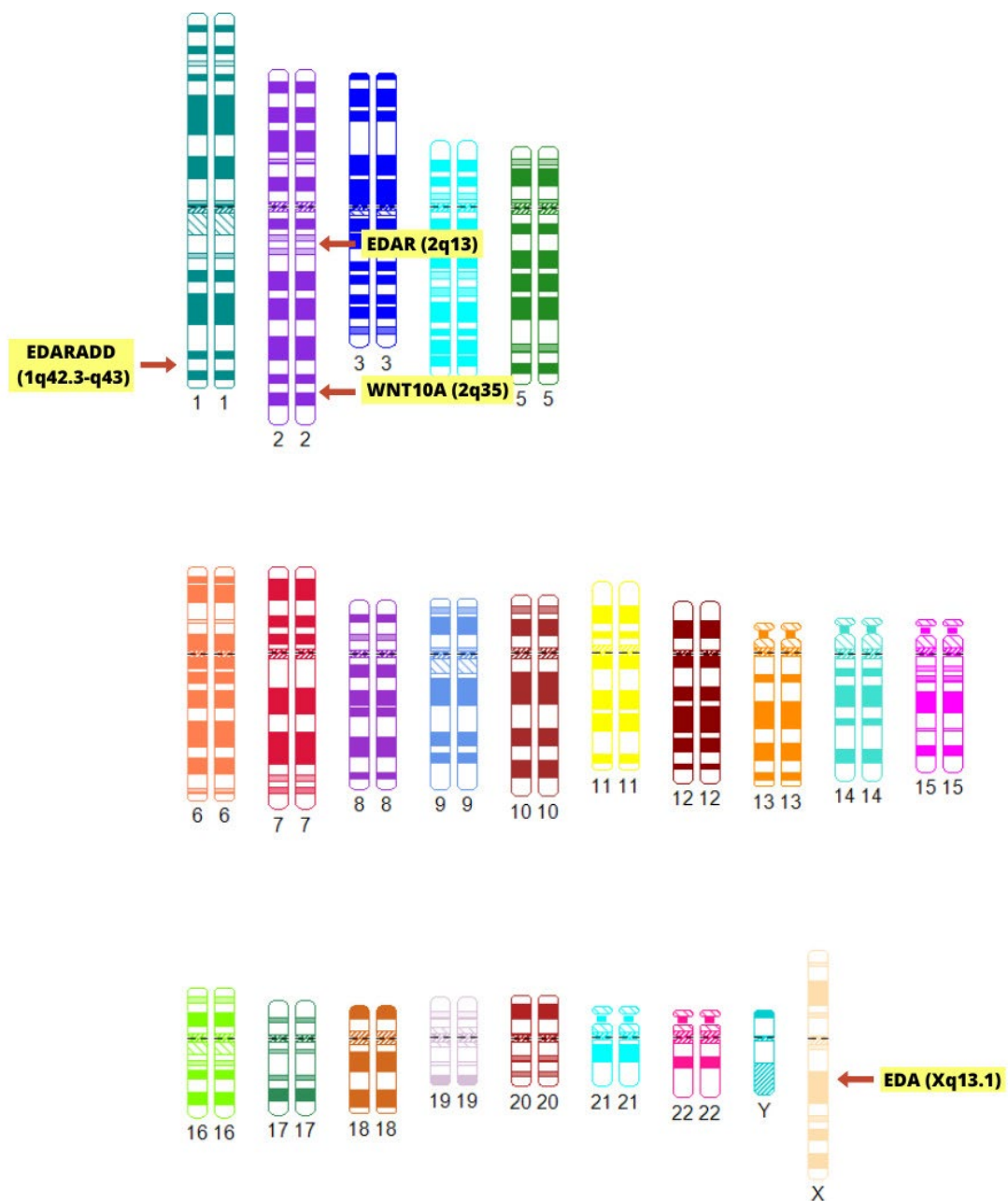


Figura 4. Ideograma del cariotipo humano. Los genes *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* y *WNT10A* se encuentran señalizados.

Tabla 1. Patrones y mecanismos de transmisión de la DEH. Adaptado de Wright *et al.*, 2022.

Transmisión	Varón afectado	Mujer afectada	Mutación	Fenotipo
Ligada al X	Transmite únicamente a hijas mujeres	50% de probabilidad de transmisión	Gen <i>EDA</i>	Desde DEH clásico hasta hipodoncia no sindrómica
Autosómica recesiva	La descendencia de dos individuos heterocigotos tiene un 25% de expresar la enfermedad, un 50% de ser heterocigoto y un 25% de no heredar la variante patogénica	La descendencia de dos individuos heterocigotos tiene un 25% de expresar la enfermedad, un 50% de ser heterocigoto y un 25% de no heredar el patógeno	Gen <i>EDAR</i> , <i>EDARADD</i> o <i>WNT10A</i>	Fenotipo EDAR de leve a severo; reporte de casos de amastia e hiperqueratosis palmoplantar Fenotipo WNT10A variable, relacionado con dentición anormal junto a síntomas ectodérmicos leves o agenesia dental selectiva
Autosómica dominante	50% de probabilidad de transmisión	50% de probabilidades de transmisión	Gen <i>EDARADD</i> , <i>WNT10A</i> o <i>novoEDAR</i>	Fenotipo WNT10A variable, relacionado con dentición anormal junto a síntomas ectodérmicos leves o agenesia dental selectiva

CRITERIO DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DEH debe tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial en individuos que presenten:

- **Hipotricosis:** disminución y ligera pigmentación de cabello y vello corporal, así como tallos delgados, quebradizos y/o retorcidos; sin embargo, estas últimas dos características no son suficientemente sensibles para considerarse de beneficio a diagnóstico (Rouse *et al.*, 2004). El vello sexual secundario puede presentarse de manera normal.
- **Hipohidrosis:** sudoración reducida o ausente que conlleva a hipertermia crónica. Aunque se pueden realizar biopsias de la piel para poder determinar tanto la morfología como la distribución de las glándulas sudoríparas en el paciente, las técnicas no invasivas presentan la misma tasa de efectividad. Se puede evaluar el funcionamiento de las glándulas sudoríparas al poner en contacto con solución de yodo a la piel del paciente y elevar la temperatura ambiente para inducir la sudoración: si se expone al sudor, el yodo reacciona cambiando de color, posibilitando evaluar la cantidad y ubicación de la sudoración. A su vez, el número y la distribución de poros pueden ser determinados usando materiales de impresión para cubrir partes del cuerpo del paciente (por lo general, se cubren las eminencias hipotenares de las palmas), o utilizando microscopio confocal en vivo para visualizar los conductos de sudor en las palmas (Jones *et al.*, 2013). Estas técnicas son particularmente útiles para el diagnóstico de mujeres heterocigotas, ya que éstas presentan patrones de mosaico de función y distribución de las glándulas sudoríparas.

- **Hipodoncia:** anomalía dentaria caracterizada por la ausencia de hasta seis piezas dentales. Si bien en la DEH clásica se estima que se desarrollan alrededor de nueve dientes permanentes en la persona afectada, esto es altamente variable (Lexner *et al.*, 2007). Por lo general, los dientes suelen ser más pequeños de lo normal y presentar alteraciones morfológicas como coronas cónicas. El uso de imágenes radiológicas permite determinar el grado de hipodoncia en el paciente, siendo de gran utilidad en el diagnóstico de DEH leve. El alargamiento de la cámara pulpar (taurodontismo) se presenta con mayor regularidad en los molares de individuos con DEH que en la población no afectada.

PREVALENCIA

La prevalencia exacta de la enfermedad es desconocida. Dentro de las displasias ectodérmicas hay más de veinte tipos clínicos distintos, siendo la DEH la más común. Se estima que uno, entre cinco mil y diez mil recién nacidos presenta DEH, aunque muchos infantes portadores de la condición pueden pasar desapercibidos hasta edades más adultas donde las características de la DEH se vuelven más evidentes (Priolo y Laganà, 2001; Nguyen-Nielsen *et al.*, 2013; Wright *et al.*, 2022).

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Como se muestra en la tabla 1, a DEH producida por mutación en el gen *EDA* se hereda de forma ligada al cromosoma X, mientras la DEH producida por mutación

en los genes EDAR, EDARADD o WNT10A se hereda de forma autosómica (recesiva o dominante).

- **DEH ligada al cromosoma X.** La posibilidad de transmisión de una madre heterocigota para la variante patogénica *EDA* a la descendencia es del 50%, mientras que un padre con la variante patogénica *EDA* la transmitirá a todas sus hijas y a ninguno de los hijos. Los hombres que hereden la enfermedad la expresan, mientras que las mujeres son heterocigotas y pueden expresar manifestaciones de displasia ectodérmica. Para poder detectar heterocigotos femeninos se necesita haber identificado previamente la variante patogénica *EDA* en la familia, ya que mujeres con XHED presentan manifestaciones leves que pueden superponerse con características de la población general (por ejemplo, la hipodondia es relativamente común en la población general, pudiendo pasar desapercibida), por lo que la detección basada en la exploración clínica es imprecisa.
- **Parental de un probando masculino.** Padres afectados no transmiten la enfermedad a sus hijos, por lo que el padre de un varón afectado no porta la enfermedad. Cuando una familia presenta más de un individuo afectado, la madre de un varón afectado es heterocigota. Si en una familia un único varón presenta la enfermedad, la madre puede ser heterocigota o no (en este caso, el varón tendrá la variante *novoEDA*), o presentar mosaïcismo somático/germinal. Pruebas genéticas moleculares en la madre son recomendadas para confirmar el diagnóstico y así evaluar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia, aunque en algunos casos las pruebas de ADN de leucocitos maternos no logran detectar casos de mosaïcismo somático ni variantes patogénicas presentes únicamente en células germinales.
- **Parental de un probando femenino.** Mujeres afectadas por la enfermedad pueden heredar la variante patogénica *EDA* del padre o de la madre, o puede presentar *novoEDA*. Se recomienda llevar a cabo pruebas genéticas moleculares en ambos padres.
- **Hermanos de un probando masculino.** Si la madre es heterocigota para una variante patogénica *EDA*, los varones que hereden la variante expresan la enfermedad y las mujeres serán heterocigotas. Si no se puede detectar la variante patogénica en la madre, se presume riesgo bajo, pero mayor que el de la población general, en los hermanos del probando debido a la posibilidad de mosaïcismo.
- **Hermanos de un probando femenino.** Si la madre es heterocigota para una variante patogénica *EDA*, los varones que hereden la variante expresan la enfermedad y las mujeres serán heterocigotas. Si el padre presenta la variante patogénica, la transmite a todas sus hijas, pero no a sus hijos. Si no se puede detectar la variante patogénica ni en la madre ni en el padre, se presume riesgo bajo, pero mayor que el de la población general, en los hermanos del probando debido a la posibilidad de mosaïcismo.
- **DEH autosómica recesiva.** Para que una persona presente DEH autosómica recesiva, los padres obligadamente son heterocigotos para una variante patogénica *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A*. En la descendencia de dos individuos heterocigotos, se tiene un 25% de probabilidad de presentar la enfermedad, un 50% de ser heterocigoto y un 25% de no heredar la variante patogénica.
- **Parental de un probando.** Tanto el padre como la madre del probando son heterocigotos para una variante patogénica *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A*. Luego de haberse realizado el diagnóstico en el probando, es recomendado que se lleven a cabo pruebas genéticas moleculares en ambos padres y así tener una evaluación del riesgo de recurrencia. Si se detecta la presencia de la variante patogénica en sólo uno de los padres, y pruebas de maternidad y paternidad biológica atestiguan la identidad de los padres, existe la posibilidad de que una de las variantes patogénicas del probando haya ocurrido como evento *de novo* en el probando o como evento postcigótico *de novo* en un padre con mosaïcismo; adicionalmente si el probando es homocigoto debe considerarse una delección de uno o más exones no detectado en el análisis de secuencia, o isodisomía uniparental.
- **Hermanos de un probando.** En la descendencia de dos individuos heterocigotos, se tiene un 25% de probabilidad de presentar la enfermedad, un 50% de ser heterocigoto y un 25% de no heredar la variante patogénica.
- **DEH autosómica dominante.** Las personas que portan la enfermedad tienen un 50% de probabilidades de transmitirla a la descendencia, por lo que algunos individuos afectados sólo tienen un padre afectado. Esta enfermedad puede ser resultado de una variante patogénica *EDARADD*, *WNT10A* o *novoEDAR*.
- **Padres de un probando.** Se recomienda realizar examen físico y pruebas genéticas moleculares para evaluar los padres de un probando con *novoEDAR*. Si no se identifica la variante patogénica en ninguno de los padres y se ha comprobado la identidad de los mismos, se debe considerar que el probando tenga la variante *de novo*, o que haya heredado una variante de un padre con mosaïcismo.

Tabla 2. Sintomatología de enfermedades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. Adaptado de Wright *et al.*, 2022.

Desorden	Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)	Manifestaciones dentales	Manifestaciones capilares	Manifestaciones dérmicas	Otras consideraciones
Síndrome EEC (gen <i>TP63</i>)	604292	Anomalías del crecimiento, número y forma de dientes	Cabello escaso	Piel seca y escamosa	Ectrodactilia y paladar o labio hundido No presenta alteraciones en glándulas sudoríparas
Ictiosis (gen <i>ABCA12</i>)	242500	No presenta	No presenta	Piel seca y escamosa	No presenta alteraciones en glándulas sudoríparas
Síndrome KID (gen <i>GJB2</i>)	148210	No presenta	Cabello escaso	Ictiosis, hiperqueratosis palmoplantar progresiva	Queratitis, fotofobia, sordera
Síndrome de Clouston (gen <i>GJB6</i>)	129500	No presenta	Cabello escaso o alopecia	Hiperqueratosis palmoplantar	Fotofobia, distrofia ungueal No presenta alteraciones en glándulas sudoríparas
Síndrome Trico-dento-óseo (gen <i>DLX3</i>)	190320	Defectos en el esmalte dental y taurodontismo	Cabello quebradizo	No presenta	Uñas quebradizas y anomalías en el esqueleto
Incontinentia Pigmenti (gen <i>IKBK6</i>)	308300	Hipodoncia	Atrofia en el cabello	Ampollas, verrugas, hiperpigmentación	Anomalías oculares y en el sistema nervioso central
Síndrome de Witkop (gen <i>MSX1</i>)	189500	Hipodoncia	Cabello fino	No presenta	No presenta alteraciones en glándulas sudoríparas Disgenesia en las uñas

- **Hermanos de un probando.** El riesgo de recurrencia de la enfermedad cuando se identifica que uno de los padres del probando presenta la misma variante patogénica es del 50%, mientras que cuando no se puede detectar el gen patogénico en los padres se estima que la probabilidad de recurrencia es del 1% (existe la posibilidad teórica de mosaicismo en la línea parental).

CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Las manifestaciones clínicas del paciente con DEH están directamente relacionadas con su genotipo. Pacientes con variantes patogénicas del gen *EDA* pueden expresar fenotipos que varían desde DEH clásico hasta hipodoncia no sindrómica. En este último, se cree que la variante patogénica es una variante sin sentido ubicada en la región que codifica el dominio del factor de necrosis tumoral. En la XDEH, los *EDA* patogénicos son variantes de pérdida de función que incluyen variantes sin sentido, inserciones y deleciones (Zhang *et al.*, 2011). Tanto los pacientes varones como mujeres

que presentaron la variante *EDA* patogénica expresaron fenotipos asociados a la XDEH. Se ha reportado que análisis de inactivación del cromosoma X en mujeres portadoras del *EDA* patogénico ha revelado un patrón aleatorio que favorecía la inactivación del cromosoma X, pero el fenotipo expresado en estas pacientes no se correlacionó con el patrón (Martínez-Romero *et al.*, 2019). En pacientes con variantes patogénicas del gen *EDAR* se pueden manifestar fenotipos leves a severos (Chassaing *et al.*, 2006), y se han reportado dos casos de asociación del gen patogénico y de características de DEH junto con amastia e hiperqueratosis palmoplantar (Mégarbané *et al.*, 2008). Sin embargo, no es posible distinguir clínicamente a pacientes con genotipo *EDA* patogénico de aquellos con la variante *EDAR* patogénica (Martínez-Romero *et al.*, 2019). Se han reportado fenotipos variables en pacientes con variantes *WNT10A* patogénicas, siendo la homocigosidad de la variante sin sentido c.321C>A (p.Cys107Ter), aquella identificada con más frecuencia en pacientes con manifestaciones graves (Krøigård *et al.*, 2016). El *WNT10A* patogénico también se encuentra relacionado con la expresión de dentición anormal junto a síntomas ectodérmicos leves o agenesia dental selectiva (Mues *et al.*, 2014; Bergendal *et al.*, 2016).

DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

La identificación de una variante patogénica de *EDA* hemicigota en un hombre afectado, o una variante patogénica *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* bialélica en un hombre o una mujer afectada confirma el diagnóstico. Los síntomas que caracterizan a la enfermedad se evidencian en la infancia: el cabello se vuelve delgado y de crecimiento lento, la persona sufre de episodios de hipertermia, y sólo unos pocos brotes dentarios emergen y de manera tardía. La presentación leve de la enfermedad puede diagnosticarse identificando un *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* heterocigoto en una mujer, o identificando un *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* heterocigoto en un hombre. (Wright *et al.*, 2022).

Una de las herramientas para establecer el diagnóstico es el Registro de Testeo Genético (GTR), que provee información acerca de los test genéticos utilizados para confirmar la DEH. (Srivastava *et al.*, 2023). El gran número de displasias ectodérmicas dificulta a los investigadores y al personal médico diagnosticar correctamente al paciente. A su vez, la intensidad de la expresión fenotípica de las displasias ectodérmicas varía en gran medida, lo que resulta en una gran varianza en los grados de intensidad en las manifestaciones clínicas de una persona afectada a la otra. El correcto diagnóstico temprano ayuda no sólo a predecir la severidad de la enfermedad sino a reducir el impacto socioeconómico en el paciente y en sus allegados (Peschel *et al.*, 2022).

El diagnóstico prenatal de la enfermedad es posible. La presencia de menos de seis brotes dentarios en embriones de entre 20 semanas y 23 semanas y seis días, documentado con exploración ultrasonográfica, es característico de la enfermedad. (Schneider *et al.*, 2018). A su vez, mediante amniocentesis, se puede diagnosticar de manera directa la presencia de la variante *EDA* patogénica en el embrión (Schneider *et al.*, 2023a).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se muestra en la tabla 2, se han registrado más de 200 tipos de displasias ectodérmicas, muchas de las cuales presentan síntomas en común, particularmente la hipodoncia, la intolerancia al calor y la ligera escasez de cabello (Wright *et al.*, 2019). En el diagnóstico diferencial del paciente, es necesario tener presente no sólo las distintas formas de herencia de DEH sino también las otras formas de displasia ectodérmica. Por ejemplo, la manifestación de anomalías en el desarrollo de las uñas (onicodisplasia) sugiere un diagnóstico distinto a la DEH (Wright *et al.*, 2022).

El síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisura (EEC) comparte características con la XDEH, pero

se diferencia de la misma por presentar falta de dedos en las manos o pies (ectrodactilia) y un labio o paladar hendido. En pacientes con piel seca y escamosa, se puede considerar ictiosis, que a diferencia de la DEH generalmente no afecta a las glándulas sudoríparas ni manifiesta hipotricosis e hipodoncia. También es necesario tener en cuenta que ciertos medicamentos, daño a los nervios y enfermedades autoinmunes pueden generar hipohidrosis adquirida (Aftab *et al.*, 2023).

El síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID) se caracteriza por escasez de cabello y anomalías en la piel, pudiendo presentar ictiosis, pero a diferencia de la DEH también se manifiesta queratitis (inflamación en la córnea), pudiendo provocar dolor, neovascularización, fotofobia y cicatrización corneal (Raghavon *et al.*, 2022).

La DEH 2, o síndrome de Clouston, a diferencia de la DEH, no manifiesta anomalías de la sudoración ni hipodoncia. A su vez se caracteriza por presentar alopecia de parcial a completa, distrofia ungueal e hiperqueratosis palmoplantar. En esta DEH, se ve afectado el gen *GJB6* (Xu *et al.*, 2022).

El síndrome trico-dento-óseo, si bien presenta manifestaciones dentales, como hipoplasia y taurodontismo, y capilares, no produce anomalías en la piel y en la transpiración. A su vez, los pacientes con este síndrome pueden presentar engrosamiento del hueso del cráneo, esclerosis de la base del cráneo, esclerosis tubular y obliteración de los senos frontal y mastoideo (Fazel *et al.*, 2021).

Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen: el síndrome Incontinentia pigmenti, que a diferencia de la DEH presenta anomalías en el sistema oculares y del nervioso central (How *et al.*, 2022); el síndrome de Witkop, caracterizado por anomalías dentales y en las uñas (Najmuddin *et al.*, 2020); y las displasias ectodérmicas 4 (gen *KRT85*), 7 (gen *KRT74*) y 9 (gen *HOXC13*) (Wright *et al.*, 2022).

ESTABLECIENDO EL DIAGNÓSTICO

Para confirmar el diagnóstico de DEH en el probando, pueden realizarse pruebas genéticas moleculares que identifiquen mutaciones en los genes responsables de la condición: *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A*. Estas pruebas, además de confirmar el diagnóstico, permiten identificar portadores dentro de la familia, sirviendo como herramienta para el asesoramiento genético y para evaluar el riesgo de recurrencia de la enfermedad (Aftab *et al.*, 2023).

Para la DEH clásica, es frecuente establecer el diagnóstico después de la infancia en aquellas personas afectadas con hipotricosis, hipohidrosis e hipodoncia. En un probando masculino, se debe identificar una variante *EDA* patogénica o probablemente patogénica

hemicigótica o *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* bialélicas para confirmar el diagnóstico. En un probando femenino, se confirma el diagnóstico identificando *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* bialélico (Wright *et al.*, 2022).

En un probando masculino con manifestaciones clínicas leves de la enfermedad, el diagnóstico de **DEH leve** es confirmado con la identificación de una variante patogénica *EDAR*, *EDARADD* o *WNT10A* heterocigoto. En un probando femenino, puede confirmarse el diagnóstico al identificar un patrón de mosaico en la función y distribución de los poros, junto con hipodoncia e historial familiar de XDEH; identificar *EDA* patogénico heterocigoto confirma el diagnóstico (Wright *et al.*, 2022).

Cuando los hallazgos clínicos del probando son clásicos y consistentes con la herencia ligada al cromosoma X, se puede realizar pruebas seriadas de un solo gen para confirmar el diagnóstico. Primero se analiza la secuencia de *EDA*, y si esto no identifica una variante patogénica se sigue con un análisis de delección/duplicación de los genes *EDA*. En cambio, si la exploración clínica del probando sugiere diagnóstico de DEH autosómico o leve, se debe analizar la secuencia de *EDAR*, *EDARADD* y *WNT10A*, y si no se logra identificar una variante patogénica se sigue con un análisis de delección/duplicación de los genes *EDA*. Si luego del análisis de las secuencias *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* y *WNT10A* no se logra la identificación de una variante patogénica, se debe considerar la posibilidad de otra forma de displasia ectodérmica. (Wright *et al.*, 2022)

Puede considerarse realizar un panel multigénico que incluya *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *WNT10A* y otro/s gen/es de interés para poder identificar la causa genética de la condición del probando. Es necesario tener en cuenta que tanto los genes que incluye el panel como la sensibilidad diagnóstica de la prueba varían según el laboratorio donde se realice (Wright *et al.*, 2022).

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y TERAPIAS GÉNICAS

El tratamiento convencional para la DEH, al ser una enfermedad causada por una mutación genética, está enfocado en mejorar la calidad de vida del paciente.

- Para la **hipotricosis**, se recomienda el uso de pelucas y rutinas de cuidado para cabello seco y escaso. Se ha utilizado minoxidilo tópico en infantes, con resultados exitosos para el crecimiento del cabello (Lee *et al.*, 2013). Para la **hipohidrosis o anhidrosis**, se recomiendan rutinas de cuidado de la piel con el uso de productos específicos para eczemas y piel seca, así como constante hidratación y disminuciones físicas de la temperatura corporal (uso de ventilador, aire acondicionado, paños húmedos). Rutinas regulares

del cuidado de la piel y el uso de protector solar son recomendados, así como la derivación a un dermatólogo para mayor beneficio del paciente. La aplicación de sustitutos artificiales del sudor puede compensar la ausencia del sudor natural, asistiendo a regular la temperatura corporal (Aftab *et al.*, 2023).

- Para la **hipodoncia**, se recomienda que el tratamiento dental se inicie en edades tempranas. El tratamiento incluye restauraciones simples, unión de dientes cónicos, ortodoncia, implantes dentales en la porción anterior del arco mandibular en niños mayores, implantes dentales en adultos, y reemplazo de las prótesis dentales según sea necesario. Algunas consideraciones a tener en cuenta son que, tanto la unión de dientes cónicos como los implantes dentales mejoran la dentición y la habilidad de masticar, así como también la estética oral; los implantes dentales en la porción anterior del arco mandibular han resultado exitosos únicamente en infantes menores de siete años; los infantes con prótesis dentales típicamente necesitan reemplazarlas cada 2,5 años. Estas intervenciones dentales se deben acompañar de controles regulares en el desarrollo de los dientes, junto a un consumo frecuente de agua y suplementos de flúor para evitar formaciones de caries dentales. Cuando las anomalías dentales impidan la correcta masticación y deglución, se puede buscar asesoramiento dietético y terapia del habla y lenguaje (Aftab *et al.*, 2023).

Se recomiendan evaluaciones dentales cada seis a doce meses, y evaluaciones de las manifestaciones cutáneas, capilares, oftalmológicas y respiratorias anualmente y/o según la necesidad de la persona afectada. Las pacientes embarazadas que presenten DEH son consideradas de alto riesgo. En las visitas prenatales se debe discutir la necesidad de evitar aquellas situaciones con la potencialidad de aumentar el riesgo de hipertermia, así como una nutrición prenatal óptima y el uso de vitaminas prenatales (Aftab *et al.*, 2023)

Es esencial proporcionar asesoramiento genético y psicológico a los pacientes con DEH y a sus familias. Sesiones con profesionales de la salud mental pueden servir para navegar las dificultades emocionales y psicológicas de vivir con un trastorno genético raro, así como para brindar un espacio para poder compartir experiencias y consejos. A su vez, el asesoramiento genético permite conocer los patrones de herencia, riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia y las opciones reproductivas (Aftab *et al.*, 2023).

Si bien las terapias tradicionales no proporcionan una cura para la enfermedad, estos tratamientos buscan mejorar la calidad de vida con un enfoque interdisciplinario, involucrando diferentes áreas como odontología, dermatología, oftalmología, psicología e inmunodeficiencia (Marín Botero *et al.*, 2013). En los

últimos años, debido al avance tecnológico y en el estudio del genoma humano, así como al auge de la ingeniería genética, han surgido alternativas terapéuticas para defectos monogénicos que involucran a la genética. Dentro de éstas, se encuentran la edición genética, el reemplazo de genes y la inserción de proteínas artificiales en el paciente. Sin embargo, con estas nuevas vías de tratamiento se suscita un fuerte debate sobre la ética y legalización de estos procedimientos, sobre el cual la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) ha establecido una serie de recomendaciones mundiales para regular la correcta práctica e implementación de las terapias génicas. Estos lineamientos buscan respetar la individualidad e integridad del paciente, y establecen que sólo se deben llevar a cabo estos tratamientos luego de una pre evaluación rigurosa sobre los beneficios. Estas terapias génicas buscan la corrección de genes con expresiones fenotípicas incompatibles con el normal funcionamiento del ser humano, pero tienen la potencialidad de expresar efectos secundarios indeseados a largo plazo, como la mutagénesis de genes supresores de tumores y cáncer (Mikkelsen *et al.*, 2019; Yung *et al.*, 2021).

Recientemente se han llevado a cabo estudios que lograron resultados prometedores en la prevención y reversión de la DEH. La investigación de Margolis *et al.*, 2019, en modelos de perros tratados prenatalmente con EDA1 recombinante demostró un mejoramiento en los resultados fenotípicos, incluyendo tasas de crecimiento, lagrimeo, crecimiento del cabello, formación de glándulas de Meibomio, sudoración, dentición y aclaramiento mucociliar (Margolis *et al.*, 2019). Hermès *et al.*, 2014, administraron por vía intraamniótica EDA1 recombinante en ratones prenatales, y los resultados mostraron que los ratones inyectados presentaban cambios fenotípicos visibles en contraste con el grupo de control, incluyendo pelaje denso, distribución normal del cabello alrededor de los ojos, colas de forma normal, manchas oscuras en las patas, apertura normal de los ojos, y la presencia de glándulas ecrinas confirmada mediante evaluaciones histológicas (Hermès *et al.*, 2014).

También se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes humanos con EDA1 recombinante. Schneider *et al.*, 2023b, administraron la proteína prenatalmente vía líquido amniótico en seis niños con la enfermedad, y lograron inducir el desarrollo de glándulas sudoríparas funcionales de manera consistente. Los niños recuperaron la habilidad de sudar con normalidad hasta ahora, habiendo pasado más de cinco años, y se comprobó que no hubo respuesta inmunitaria detectable al fármaco administrado (Schneider *et al.*, 2023b). Esto convirtió a esta terapia en una estrategia prometedora para la DEH. Sin embargo, la eficiencia de este tratamiento para la hipodondia es subóptima, y no se han observado mejoras en el desarrollo del cabello. Es necesario tener presente que el desarrollo de esta intervención farmacológica

todavía está en curso, por lo que aún no se encuentra aprobado ni ampliamente disponible.

ER004, previamente conocida como EDA1 recombinante o EDI200, es una proteína de fusión recombinante completamente humanizada que consta del dominio de unión al receptor de EDA1 y la región cristalizante (Fc) del fragmento de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), que permite mejorar la formación de hexámeros y la señalización del receptor, y también cumple la función de estabilizador de la proteína *in vivo*. Se ha logrado demostrar que al administrar ER004 en murinos, caninos y humanos, ésta se une con alta afinidad y especificidad a EDAR pero no a otros receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF).

Actualmente, Schneider *et al.*, 2023a, han comenzado el ensayo EDELIFE, un estudio clínico prospectivo, abierto, controlado por genotipo compatible y multicéntrico, para corroborar la eficacia y seguridad de la administración intraamniótica de ER004 como tratamiento prenatal en varones que padecen XDEH. Los participantes del estudio son mujeres embarazadas cuyos fetos masculinos hayan sido previamente diagnosticados de XDEH. Los criterios de aceptación son: madres mayores de 18 años al momento de dar su consentimiento, con embarazo confirmado a más tardar en la semana gestacional completa 23 + 6 días, y portadora conocida de una variante EDA patogénica; feto masculino con diagnóstico genético molecular de una mutación en uno de los alelos EDA maternos y documentación ultrasonográfica de menos de seis gérmenes dentales en el maxilar o la mandíbula entre la semana gestacional 20 o más, o con un diagnóstico directo de XDEH causado por EDA hemicigota mediante amniocentesis. A su vez, se buscó una cohorte de 20 familiares varones de entre seis meses y 75 años de edad con diagnóstico de XDEH para formar parte del grupo de control, que den consentimiento para someterse a pruebas genéticas durante la visita de estudio. (Schneider *et al.*, 2023a).

CONSIDERACIONES A FUTURO

Si bien las terapias génicas con EDA1 recombinante resultan prometedoras para prevenir e incluso revertir la DEH, la aprobación y legalización de las mismas sigue pendiente. En el debate bioético surgen preguntas como hasta qué punto estas intervenciones modifican a la herencia, y por ende a la especie humana, o quién puede decidir qué tratamiento está amparado por la ley y bajo qué régimen lo hace. Por otro lado, la distribución y el acceso a estas terapias tiene limitaciones económicas y geográficas: la administración de la proteína recombinante ER004, al ser una patente privada, se realiza en pocas clínicas en todo el mundo; y se estima

que el costo promedio de las terapias génicas ronda los dos millones de dólares por paciente (Marsden *et al.*, 2017) debido al gran costo de producción para las empresas farmacéuticas. A su vez, la documentación en los efectos secundarios a largo plazo es escasa, necesitando aún más tiempo para poder definir si son beneficiosas o ponen en riesgo la integridad del paciente.

CONCLUSIÓN

La DEH es una genodermatosis con tres posibles mecanismos de transmisión, siendo el más común la XDEH. La carencia de ectodisplasina deriva en la manifestación de la tríada hipotricosis, hipohidrosis e hipodoncia que caracteriza a la enfermedad. A lo largo de la revisión se expusieron las técnicas diagnósticas que confirman la enfermedad en pacientes con sospecha de DEH, como la identificación de mutaciones en los genes responsables de la enfermedad (*EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *WNT10A*) mediante técnicas de diagnóstico molecular y los paneles multigénicos que incluyan los genes de interés.

A su vez, se hizo una recopilación de los tratamientos actuales para la DEH, que incluyen terapias génicas y terapias convencionales interdisciplinarias. Si bien en la actualidad se está avanzando con la investigación en el área de la ingeniería genética para el desarrollo de las terapias génicas, estos tratamientos aún son poco accesibles para la población general y existe poca documentación de sus efectos secundarios a largo plazo, siendo potencialmente perjudiciales a la salud (por ejemplo, generando mutagénesis de genes supresores de tumores). Por otro lado, las vías terapéuticas convencionales consisten en el manejo de los síntomas del paciente con un enfoque interdisciplinario que abarca a la dermatología, odontología, psicología, entre otras.

A la hora de elegir qué tratamiento llevar a cabo es necesario que la prioridad sea la calidad de vida de la persona. Debe considerarse bien cuándo poner en juego la seguridad e integridad del paciente en pos de intentar mejorar el estado de su enfermedad, y cuándo acudir a tratamientos convencionales cuyos efectos a largo plazo ya son conocidos. A pesar de que las terapias génicas resultan prometedoras, aún son necesarios trabajos de investigación desde la genética y las ciencias de la salud que detallen sus posibles efectos secundarios, y si son realmente beneficiosas o si potencialmente agraven la salud integral de la persona.

BIBLIOGRAFÍA

- Aftab H., Escudero I.A., Sahhar F. 2023. «X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (XLHED): A Case Report and Overview of the Diagnosis and Multidisciplinary Modality Treatments». *Cureus*, junio. <https://doi.org/10.7759/cureus.40383>.
- Aranibar D.L., Lay-Son R.G., Sanz C.P., Castillo T.S. 2005. «Displasia Ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura». *Revista chilena de pediatría* 76 (2): 166-72. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062005000200007>.
- Bergendal B., Norderyd J., Zhou X., Klar J., Dahl N. 2016. «Abnormal Primary and Permanent Dentitions with Ectodermal Symptoms Predict WNT10A Deficiency». *BMC Medical Genetics* 17 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12881-016-0349-4>.
- Chassaing N., Bourthoumieu S., Cossee M., Calvas P., Vincent M.C. 2006. «Mutations in EDAR Account for One-Quarter of Non-ED1-Related Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia». *Human Mutation* 27 (3): 255-59. <https://doi.org/10.1002/humu.20295>.
- Fazel M., Afshari E., Jarrahi N. 2021. Dental management of trichodonto-osseous syndrome in adolescent patients: Literature review and case presentation. *Dental Research Journal* 18 (noviembre): 98. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.330879>.
- Hermes K., Schneider P., Krieg P., Dang A., Huttner K., Schneider H. 2014. Prenatal Therapy in Developmental Disorders: Drug Targeting via Intra-Amniotic Injection to Treat X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Journal of Investigative Dermatology* 134 (12): 2985-87. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.264>.
- How K.N., Leong H.J.Y., Pramono Z.A.D., Leong K.F., Lai Z.W., Yap W.H. 2022. Uncovering incontinentia pigmenti: From DNA sequence to pathophysiology. *Frontiers in Pediatrics* 10 (septiembre): 900606. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.900606>.
- Jones K.B., Goodwin A.F., Landan M., Seidel K., Tran D.K., Hogue J., Chavez M., Fete M., Yu W., Husseon T., Johnson R., Huttner K., Jheon A.H., Klein O.D. 2013. Characterization of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (XL-HED) Hair and Sweat Gland Phenotypes Using Phototrichogram Analysis and Live Confocal Imaging. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 161A (7): 1585-93. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35959>.
- Krøigård A.B., Clemmensen O., Gjørup H., Hertz J.M., Bygum A. 2016. Odonto-Onycho-Dermal Dysplasia in a Patient Homozygous for a WNT10A Nonsense Mutation and Mild Manifestations of Ectodermal Dysplasia in Carriers of the Mutation. *BMC Dermatology* 16 (marzo): 3. <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0040-7>.
- Lee, H.E., Chang I.K., Im M., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. 2013. Topical Minoxidil Treatment for Congenital Alopecia in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68 (4): e139-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.019>.
- Lexner M.O., Bardow A., Hertz J.M., Nielsen L.A., Kreiborg S. 2007. Anomalies of Tooth Formation in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *International Journal of Paediatric Dentistry* 17 (1): 10-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00801.x>.
- Margolis C.A., Schneider P., Huttner K., Kirby N., Houser T.P., Wildman L., Grove G.L., Schneider H., Casal M.L. 2019. Prenatal Treatment of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Using Recombinant Ectodysplasin in a Canine Model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 370 (3): 806-13. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.256040>.
- Marín Botero M.L., Espinal Botero G., Arroyo Fuentes T.M., Posso Zapata M.V., Pérez M.D., Castañeda Peláez D.A., Sierra Pérez J.I. 2013. Displasia ectodérmica hipohidrótica: Reporte de casos. *Avances en Odontostomatología* 29 (1): 11-23.
- Marsden G., Towse A., Pearson S.D., Dreitlein B., Henshall C. 2017. Gene therapy: understanding the science, assessing the evidence, and paying for value: A Report from the 2016 ICER Membership Policy Summit. <https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER-Gene->

- Therapy-White-Paper-030317.pdf.
- Martínez-Romero M.C., Ballesta-Martínez M.J., López-González V., Sánchez-Soler M.J., Serrano-Antón A.T., Barreda-Sánchez M., Rodríguez-Peña L. 2019. EDA, EDAR, EDARADD and WNT10A Allelic Variants in Patients with Ectodermal Derivative Impairment in the Spanish Population. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 281. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1251-x>.
- Mégarbané H., Cluzeau C., Bodemer C., Fraïtag S., Chababi-Atallah M., Mégarbané A., Smahi A. 2008. Unusual Presentation of a Severe Autosomal Recessive Anhydrotic Ectodermal Dysplasia with a Novel Mutation in the EDAR Gene. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 146A (20): 2657-62. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32509>.
- Mikkelsen R.B., Frederiksen H.R.S., Gjerris M., Holst B., Hyttel P., Luo Y., Freude K., Sandøe P. 2019. Genetic protection modifications: moving beyond the binary distinction between therapy and enhancement for human genome editing. *The CRISPR Journal* 2(6): 362-369. <https://doi.org/10.1089/crispr.2019.0024>
- MueS G., BondsJ., Xiang L., Vieira A.R., Seymen F., Klein O., D'Souza R.N. 2014. The WNT10A Gene in Ectodermal Dysplasias and Selective Tooth Agenesis. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 164A (10): 2455-60. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36520>.
- Najmuddin M., Saheb S.A.K., Alharbi A.N., Alsobil F.M., Jhugroo C., Khan A.A., Divakar D.D., Naik S., Khanagar S.B. 2020. Autosomal Dominant Mutation of MSX1 Gene Causing Tooth and Nail Syndrome. *The Pan African Medical Journal* 36: 229. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.229.23019>.
- Nguyen-Nielsen M., Skovbo S., Svaneby D., Pedersen L., Fryzek J. 2013. The Prevalence of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995-2010. *European Journal of Medical Genetics* 56 (5): 236-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.01.012>.
- Peschel N., Wright J.T., Koster M.I., Clarke A.J., Tadini G., Fete M., Hadj-Rabia S., Sybert V.P., Norderyd J., Maier-Wohlhart S., Fete T.J., Pagnan N., Visinoni A.F., Schneider H. 2022. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes* 13 (12): 2327. <https://doi.org/10.3390/genes13122327>.
- Priolo M., Laganà C. 2001. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *Journal of Medical Genetics*. <https://jmg.bmj.com/content/38/9/579>.
- Raghavon U.N., Bhuptani N.V., Patel B.K. 2022. KID Syndrome: A Rare Congenital Ichthyosiform Disorder. *Indian Dermatology Online Journal* 13 (4): 505-7. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_651_21.
- Rouse C., Siegfried E., Breer W., Nahass G. 2004. Hair and Sweat Glands in Families with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Further Characterization. *Archives of Dermatology* 140 (7): 850-55. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.7.850>.
- Schneider H., Faschingbauer F., Schuepbach-Mallepell S., Körber I., Wohlfart S., Dick A., Wahlbuhl M., Kowalczyk-Quintas C., Vigolo M., Kirby N., Tannert C., Rompel O., Rascher W., Beckmann M.W., Schneider P. 2018. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *New England Journal of Medicine* 378 (17): 1604-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714322>.
- Schneider H., Hadj-Rabia S., Faschingbauer F., Bodemer C., Grange D.K., Norton M.E., Cavalli R., Tadini G., Stepan H., Clarke A., Guillén-Navarro E., Maier-Wohlhart S., Bouroubi A., Porte F. 2023a. Protocol for the Phase 2 EDELIFE Trial Investigating the Efficacy and Safety of Intra-Amniotic ER004 Administration to Male Subjects with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Genes* 14 (1): 153. <https://doi.org/10.3390/genes14010153>.
- Schneider H., Schweikl C., Faschingbauer F., Hadj-Rabia S., Schneider P. 2023b. A Causal Treatment for X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Long-Term Results of Short-Term Perinatal Ectodysplasin A1 Replacement. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (8): 7155. <https://doi.org/10.3390/ijms24087155>.
- Srivastava H., Singh C.K., Qureshi S.M.R., Mastud C.S. 2023. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A rare entity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP* 27 (Suppl 1): S75-79. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_72_21.
- Wright J.T., Grange D.K., Fete M. 2022. «Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia». En *GeneReviews®*, editado por Margaret P. Adam, Ghayda M. Mirzaa, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen W. Gripp, y Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>.
- Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinse M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C. D'Souza R.N., Sybert V.P. Morasso M.I. 2019. Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 179 (3): 442-47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>.
- Xu Y., Wang M., Huang L., Hu J. 2022. The Clinical Manifestation of p.Asp50Asn Heterozygous Mutation of GJB2 Gene in 3 Members of a Family Is Similar to That of Clouston Syndrome. *Annals of Dermatology* 34 (5): 382-86. <https://doi.org/10.5021/ad.20.278>.
- Yung N. K., Maassel N.L., Ullrich S.J., Ricciardi A.S., Stitelman D.H. 2021. A Narrative Review of in Utero Gene Therapy: Advances, Challenges, and Future Considerations. *Translational Pediatrics* 10 (5): 1486-96. <https://doi.org/10.21037/tp-20-89>.
- Zhang J., Han D., Song S., Wang Y., Zhao H., Pan S., Bai B., Feng H. 2011. Correlation between the Phenotypes and Genotypes of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Non-Syndromic Hypodontia Caused by Ectodysplasin-A Mutations. *European Journal of Medical Genetics* 54 (4): e377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.03.005>.