

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68iS1.10138>

Síndrome KID en gemelos monocigotos asociado con carcinoma de células escamosas

KID syndrome in monozygotic twins associated with squamous cell carcinoma.

Andrea Melissa Mendoza Ochoa,¹ Sarah Lizette Hernández Peralta,² Jessica Aylin Moreno Alanís,¹ Alejandro García Vargas,⁴ Francisco Javier Salazar Torres,² Carolina Manzotti Rodríguez,³ Conrado Romo Sánchez,² Lauro Francisco Varela Coronado²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID) es un trastorno de la queratinización caracterizado por dermatosis ictiosiforme, queratitis y sordera, con predisposición a infecciones cutáneas y neoplasias.

CASOS CLÍNICOS: Se comunica el caso de dos gemelos masculinos, de 39 años, quienes padecían alopecia, ictiosis, sordera neurosensorial y queratitis desde el nacimiento. Además, uno de ellos tenía una dermatosis en la región frontotemporal izquierda, de un mes de evolución, constituida por tres neoformaciones exofíticas de hasta 5 cm de diámetro, que histopatológicamente correspondieron a carcinomas de células escamosas.

CONCLUSIONES: El síndrome KID se asocia con el carcinoma espinocelular múltiple, por ello es fundamental el diagnóstico oportuno y el seguimiento multidisciplinario de por vida para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome KID; síndrome de queratitis, ictiosis y sordera; carcinoma de células escamosas; conexina 26; genética.

Abstract

BACKGROUND: Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome is a keratinization disorder characterized by ichthyosiform dermatosis, keratitis and deafness, with a predisposition to the development of skin infections and neoplasms.

CLINICAL CASES: This paper reports the case of two male twins, 39-years-old, who had alopecia, ichthyosis, sensorineural deafness and keratitis from birth. In addition, one of them presented a dermatosis in the left frontotemporal region, of one month of evolution, consisting of three exophytic neoformations of up to 5 cm in diameter, which histopathologically corresponded to squamous cell carcinomas.

CONCLUSIONS: KID syndrome is associated with the development of multiple squamous cell carcinoma, so, the timely diagnosis and lifelong multidisciplinary follow-up are essential to improve the survival and quality of life of these patients.

KEYWORDS: KID syndrome; Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; Squamous cell carcinoma; Connexin 26; Genetics.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Dermatólogo adscrito.

³ Dermatóloga egresada, práctica privada.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud Jalisco, Zapopan, Jalisco, México.

⁴ Dermatólogo y dermatólogo pediatra. Heroica Escuela Naval Militar, Secretaría de Marina, Antón Lizardo, Veracruz, México.

Recibido: agosto 2024

Aceptado: agosto 2024

Correspondencia

Sarah Lizette Hernández Peralta
saralizhp@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Ochoa AM, Hernández-Peralta SL, Moreno-Alanís JA, García-Vargas A, Salazar-Torres FJ, Manzotti-Rodríguez C, Romo-Sánchez C, Varela-Coronado LF. Síndrome KID en gemelos monocigotos asociado con carcinoma de células escamosas. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (Supl. 1): S99-S103.

ANTECEDENTES

El síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID) es un trastorno de la cornificación, ectodérmico y congénito poco frecuente, con una prevalencia de menos de un caso por millón de personas.^{1,2,3} Burns lo describió en 1915;⁴ en 1981 Skinner y colaboradores⁵ definieron la tríada que hoy lo caracteriza.

Este síndrome resulta de una mutación en la unión gap del gen beta 2 (*GJB2*) que codifica la proteína de conexina 26, componente esencial en el transporte de iones y de moléculas a través de la superficie celular, por lo que un defecto en esta proteína se traduce en apoptosis celular,^{1,6} que lleva a la afectación de estructuras derivadas del ectodermo, lo que genera sordera neurosensorial, queratitis con neovascularización y, en la piel, un defecto en la diferenciación de los queratinocitos que ocasiona inmunodeficiencia con menor producción de péptidos antimicrobianos y citocinas, lo que condiciona hiperqueratosis en la piel cabelluda, la cara, las superficies flexoras, las palmas y las plantas. Otras manifestaciones dermatológicas incluyen distrofia ungueal y alopecia con pelo fino y frágil.^{7,8}

Debido a esta inmunodeficiencia cutánea, los sujetos con síndrome KID son propensos a padecer múltiples complicaciones infecciosas y neoplásicas; destacan los tumores triquilemicos y los carcinomas de células escamosas.⁹ En este artículo se comunican los casos de síndrome KID en gemelos y la aparición de carcinoma de células escamosas múltiple en uno de ellos.

CASOS CLÍNICOS

Gemelos de 39 años, productos del primer embarazo, de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares de genodermatosis. Desde el nacimiento ambos manifestaron alopecia, ictiosis, queratitis, sordera neurosensorial y retraso en el lenguaje. De acuerdo con los

hallazgos fenotípicos se estableció el diagnóstico de síndrome KID; se les otorgó un tratamiento multidisciplinario desde entonces.

Un mes previo a la consulta, el gemelo 1 inició con una dermatosis en la región frontotemporal izquierda, constituida por tres neoformaciones exofíticas, la mayor de 5 x 5 x 2 cm, de superficie ulcerada y friable, de aspecto verrugoso y bordes precisos (**Figura 1A**). En el resto de la exploración dermatológica se observó alopecia y en la región occipital y en el tronco, en el tercio superior de su cara posterior, se observaron abscesos y quistes triquilemicos. **Figura 1B**

El estudio histopatológico de la biopsia incisional de las tres lesiones exofíticas confirmó el diagnóstico de carcinoma de células escamosas (**Figura 2**), por lo que se refirió al servicio de Oncología para estadificación y tratamiento multidisciplinario.

El gemelo 2 tenía, en la cara, madarosis total de cejas y pestañas, algunos quistes triquilemicos y,

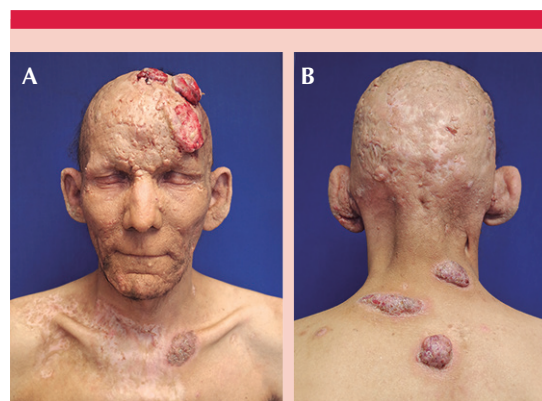


Figura 1. Gemelo 1. **A.** Vista frontal con tres neoformaciones exofíticas, en la región frontotemporal izquierda, de superficie ulcerada, de aspecto verrugoso y bordes precisos. **B.** Vista dorsal. Además de alopecia, se observan, en la región occipital, quistes triquilemicos y cicatrices hipocrómicas, algunas de ellas retráctiles; en el tronco se aprecian abscesos.

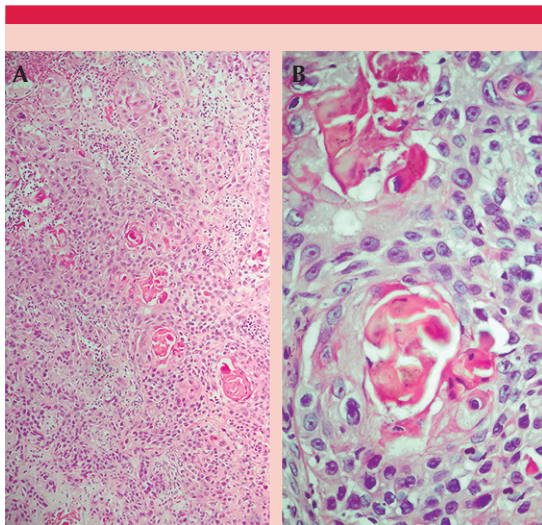


Figura 2. Estudio histopatológico teñido con hematoxilina y eosina. **A.** Células epitelioides atípicas con núcleos hiper cromáticos, actividad mitótica y perlas córneas (10X). **B.** Perlas córneas rodeadas de células tumorales con núcleos hiper cromáticos y citoplasma eosinofílico (40X).

en la zona de la barba, áreas pseudoalopécicas (**Figura 3A**). En piel cabelluda se observaron áreas de alopecia que predominaban en la región occipital y cicatrices atróficas e hipocrómicas. **Figura 3B**

DISCUSIÓN

El síndrome KID es un trastorno congénito, poco común, debido a la mutación en el gen *GJB2*, ubicado en el cromosoma humano 13q11-12, encargado de la diferenciación epitelial.^{8,10-13} Aunque, por lo general, las mutaciones son esporádicas, también pueden observarse mutaciones autosómicas dominantes (OMIM 148210) y, en menor medida, autosómicas recesivas (OMIM 242150).^{8,14} En la mayoría de los casos existe una sustitución de un aminoácido en la posición 50 en la proteína conexina 26.^{8,11,12,15,16} Hasta la fecha, se han reportado 12 mutaciones de sentido erróneo en *GJB2* relacionadas con el



Figura 3. Gemelo 2. **A.** Vista frontal con madarosis, áreas pseudoalopécicas en la zona de la barba y quistes triquilemáticos. **B.** Vista dorsal con áreas alopécicas y cicatrices posquirúrgicas atróficas por retiro de quistes triquilemáticos.

síndrome KID y la c.148G > A es la más común. Esta mutación altera la función epitelial en los tejidos donde se expresa la conexina 26, que son el ojo, la cóclea y la piel.¹⁷

En términos clínicos, el síndrome se caracteriza por queratitis con neovascularización corneal, eritroqueratodermia ictiosiforme o hiperqueratosis palmoplantar, y pérdida auditiva neurosensorial bilateral.^{7,8} La alopecia, la hipohidrosis, las uñas distróficas y la dentición anormal son características adicionales. Estos pacientes tienen mayor tendencia a padecer infecciones por bacterias, hongos y virus^{8,11,12} y neoplasias benignas y malignas a edades tempranas, principalmente carcinoma de células escamosas,^{8,11} como sucedió en uno de los pacientes.

Una de las teorías respecto a la aparición de neoplasias en el síndrome KID menciona que se deben a la interrupción en la comunicación intercelular por parte de las conexinas, lo que promueve la evolución de las células tumorales; además de existir una interacción compleja entre las alteraciones epiteliales, la inmunodeficien-

cia y la carcinogénesis en sitios de inflamación crónica, que propician su formación.¹⁸

En cuanto al tratamiento, se requiere un enfoque multidisciplinario con seguimiento oftalmológico y colocación de implantes cocleares para mejorar la audición. Para tratar la afectación cutánea pueden administrarse queratolíticos, emolientes tópicos, retinoides, antisépticos, antibióticos y antimicóticos, de acuerdo con las necesidades de cada paciente.¹⁸ El seguimiento deberá ser de por vida, principalmente para el diagnóstico temprano de carcinomas de células escamosas, porque, en caso de tumores menores de 2 cm, sin afectación ganglionar, el tratamiento de elección es la extirpación con márgenes amplios o la cirugía micrográfica de Mohs.^{8,18,19}

CONCLUSIONES

El síndrome KID es una genodermatosis poco frecuente, que genera discapacidad importante asociada con infecciones repetitivas y en la que la vulnerabilidad inmunitaria aumenta la susceptibilidad de padecer neoplasias malignas, específicamente carcinoma de células escamosas. El tratamiento integral requiere la colaboración multidisciplinaria entre dermatólogos, genetistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y oncólogos. Es importante conocer el síndrome KID y llevar a cabo seguimiento de los pacientes de por vida para la detección y el tratamiento oportunos de las complicaciones y de las neoplasias asociadas, lo que puede mejorar su supervivencia y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Bygum A, Betz RC, Kragballe K, Nöthen MM, et al. KID syndrome: Report of a scandinavian patient with connexin-26 gene mutation. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 152-155. doi:10.1080/00015550410024148
2. Asgari T, Naji M, Mansouri P, Uitto J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: Phenotypic heterogeneity and treatment perspective of patients with p.Asp50Asn GJB2 mutation. *Dermatol Ther* 2020; 33: e14493. doi:10.1111/dth.1449
3. Dey VK, Saxena A, Parikh S. KID Syndrome: A rare genodermatosis. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11: 116-118. doi:10.4103/idoj.IDOJ_87_19
4. Burns FS. A case of generalized congenital erythroderma. *J Cutan Dis* 1915; 33: 255-260.
5. Skinner BA, Greist MC, Norins AL. The keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Arch Dermatol* 1981; 117: 285-289.
6. Bondeson ML, Nyström AM, Gunnarsson U, Vahlquist A. Connexin 26 (GJB2) mutations in two Swedish patients with atypical Vohwinkel (mutilating keratoderma plus deafness) and KID syndrome both extensively treated with acitretin. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 503-508. doi:10.2340/00015555-0164
7. Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O, Kampik A et al. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Ophthalmology* 2005; 112: e1-e6. doi:10.1016/j.ophtha.2004.07.034
8. Cogshall K, Farsani T, Ruben B, Shinkai K, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome: A review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e127-e134. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.965
9. Homeida L, Wiley RT, Fatahzadeh M. Oral squamous cell carcinoma in a patient with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: A rare case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: e226-e232. doi:10.1016/j.oooo.2015.01.005
10. Van Steensel MA, Steijlen PM, Bladergroen RS, Van Ravenswaaij-Arts CM, et al. A phenotype resembling the Clouston syndrome with deafness is associated with a novel missense GJB2 mutation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 291-293. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23204.x
11. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, Russell L, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin 26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness-syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1341-1348. doi:10.1086/339986
12. Janecke AR, Hennies HC, Gunther B, Rittinger O, et al. GJB2 mutations in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome including its fatal form. *Am J Med Genet A* 2005; 133A: 128-131. doi: 10.1002/ajmg.a.30515
13. Alvarez A, del Castillo I, Pera A, Tapia MC, et al. De novo mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in a sporadic case of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 117A: 89-91. doi:10.1002/ajmg.a.10851
14. Tuppurainen K, Fraki J, Karjalainen S, Ryyanen M, et al. The KID syndrome in Finland: a report of four cases. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988; 66: 692-698. doi:10.1111/j.1755-3768.1988.tb04063.x
15. Montgomery JR, White TW, Martin BL, Holland SM, et al. A novel connexin 26 gene mutation associated with features

- of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 377-382. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.042
16. Lai-Cheong JE, Arita K, McGrath JA. Genetic diseases of connexins. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2713-2725. doi:10.1038/sj.jid.5700727
 17. Richard G, Wasserman D, Sundaram S, Uitto J, et al. Genotype-phenotype correlations in KID syndrome: novel GJB2 mutations and association with squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 666.
 18. Arron ST, Jennings L, Nindl I, Murphy GM, et al., and Viral Working Group of the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) & Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE). Viral oncogenesis and its role in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1201-1213. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10322.x
 19. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas Tadich A, Callea M, et al. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13507. doi:10.1111/dth.13507

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de 2019 está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos más brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

Contacto con las doctoras Guadalupe Chávez López y Guadalupe Estrada Chávez.