

Avances biomoleculares en los trastornos epidérmicos hereditarios

Ángela Hernández-Martín

Unidad de Dermatología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

Resumen.—En los últimos años se han descubierto los genes responsables de muchas enfermedades cutáneas hereditarias. Estos genes codifican diversas proteínas que participan en la diferenciación terminal de la epidermis, por lo que su alteración o su ausencia provoca un trastorno de la queratinización y/o un aumento de la fragilidad cutánea. Gracias a los análisis genéticos ha sido posible comprender la fisiopatología de numerosas genodermatosis, acercarse al diagnóstico de otras muchas, y es previsible que, en un futuro no lejano, las técnicas biomoleculares nos ayuden en la prevención y el tratamiento de estos procesos, entre los que se encuentran enfermedades cutáneas tan graves como las epidermolisis ampollosas o la hiperqueratosis epidermolítica. En este artículo se estudian los hallazgos biomoleculares más recientes referidos a los trastornos de la queratinización y de la epidermis, mencionando los genes alterados y/o las proteínas defectuosas que los originan.

Palabras clave: genética, genodermatosis, queratinización, epidermis.

BIOMOLECULAR ADVANCES IN HEREDITARY EPIDERMAL DISORDERS

Abstract.—In recent years, the genes responsible for many hereditary skin diseases have been discovered. These genes encode different proteins that participate in the terminal differentiation of the epidermis, so their alteration or absence causes a keratinization disorder and/or an increase in skin fragility. Thanks to genetic analyses, we have been able to understand the physiopathology of numerous genodermatosis and we have become closer to diagnosing many others. In the not-too-distant future, biomolecular techniques may foreseeably help us prevent and treat these processes, which include skin diseases as serious as epidermolysis bullosa or epidermolytic hyperkeratosis. In this article, we will study the most recent biomolecular findings referring to keratinization and epidermal disorders, mentioning the altered genes and/or the defective proteins that cause them.

Key words: genetics, genodermatosis, keratinization, epidermis.

INTRODUCCIÓN

Los estudios en genética y biología molecular han experimentado sustanciales avances en los últimos años, materializándose en el denominado Proyecto Genoma Humano, un proyecto de investigación cooperativa internacional que ha permitido la secuenciación completa del genoma humano y el desarrollo de la medicina biomolecular. El progreso en este campo ha sido particularmente significativo en el estudio de las genodermatosis, y ha puesto de manifiesto la importancia de la integridad funcional y morfológica de la epidermis para el mantenimiento de la homeostasia cutánea. En este artículo se estudian los hallazgos biomoleculares más recientes referidos a los trastornos estructurales y metabólicos de los queratinocitos y las uniones intercelulares, mencionando los genes alterados y/o las proteínas defectuosas que las condicionan. Existen otras enfermedades que pudieran incluirse en este trabajo,

pero resulta imposible detallar todas ellas. Es importante advertir que, aunque en este artículo hemos tratado de consignar los datos científicos más recientes, la medicina biomolecular es una disciplina en constante evolución, por lo que alguna de las conclusiones expuestas pueden sufrir modificaciones importantes más adelante.

FISIOLOGÍA DE LA EPIDERMIS

El proceso de diferenciación de las células epidérmicas o queratinocitos en su trayecto desde la capa basal al estrato córneo se denomina queratinización, y representa una serie de cambios morfológicos y acontecimientos metabólicos cuya consecuencia final es la aparición de los corneocitos. Estas células carecen de núcleo y organelas citoplasmáticas, conteniendo únicamente filamentos de queratina y una matriz proteica que los agrega. En la cara interna de la periferia celular existe una membrana plasmática rica en proteínas y lípidos, denominada *envoltura cornificada*, en torno a la cual se localiza la membrana celular bilipídica.

Los *filamentos de queratina* constituyen el citoesqueleto de los queratinocitos, participando, entre otras funciones, en la coordinación de la forma ce-

Correspondencia:

Ángela Hernández-Martín. Unidad de Dermatología. Hospital General Yagüe. Avda. Cid, 96. 09005 Burgos. España. ahernandez@hgy.es

Recibido el 20 de enero de 2005.

Aceptado el 23 de febrero de 2005.

lular y en la integridad estructural de la epidermis mediante la conexión a desmosomas y hemidesmosomas. Se conocen al menos 20 queratinas epiteliales (K1-K20) y 10 queratinas distintas en el pelo. Cada una de ellas es producto de un único gen, localizado en el cromosoma 17 en el tipo I, y en el cromosoma 12 en el tipo II¹, y se expresan como heterodímeros obligados, es decir, los filamentos intermedios formados por una queratina de tipo I (K9-K20) se unen obligatoriamente a un filamento intermedio compuesto por queratina de tipo II (K1-K8)². La presencia de estos pares de queratinas es muy específica del tejido y grado de diferenciación tisular; así, en el estrato basal de la epidermis se encuentra el par K5-K14, mientras que en capas más altas de la epidermis es sustituido por el par K1-K10 y la queratina K2e (salvo en palmas y plantas, donde se agrupan la K1 y la K9). Las uñas y las células progenitoras del pelo expresan las queratinas K6, K16 y K17, mientras que la mucosa expresa K6, K16, K4 y K13³. La *matriz proteica* es una sustancia ultraestructuralmente electrondensa originada a partir de los gránulos de queratohialina, que desaparecen como tales en la zona de transición entre la capa granulosa y la capa córnea. Su componente principal es la filagrina, que se sintetiza en el estrato granuloso a partir de un precursor de alto peso molecular denominado profilagrina, el cual es codificado por un gen localizado en la región proximal del brazo corto del cromosoma 1 (cr 1q21)⁴. La misión fundamental de la filagrina es la agregación de los filamentos de queratina^{5,6}. Además de la filagrina, en la matriz proteica existen otras proteínas como la involucrina y la proteína rica en serina que, además, forman parte de la envoltura cornificada⁷. En la cara interna de la membrana celular se encuentra la *envoltura cornificada*, que consta de una capa de proteínas insolubles unidas gracias a la enzima transglutaminasa epidérmica o queratinocítica (TGK), siendo la loricrina su sustrato principal⁸. La loricrina y la involucrina son codificadas por un gen que se localiza, al igual que el de la filagrina, en el cromosoma 1 (cr 1q21)⁹. La función principal de TGK es la formación de la envoltura cornificada durante la diferenciación terminal de las células epidérmicas, creando enlaces isopeptídicos entre las mencionadas proteínas para conferir resistencia al corneocito ante las agresiones físicas, químicas y enzimáticas¹⁰. En consecuencia, la regulación de la actividad de la TGK repercute directamente en la diferenciación terminal de la epidermis. El *locus* del gen que codifica la transglutaminasa epidérmica se ha localizado en el cromosoma 14 (14q11)¹¹.

La composición lipídica de la epidermis también cambia de manera sustancial durante la queratinización¹². Los lípidos epidérmicos ejercen un papel esencial en la formación de la membrana lipídica, en la cohesión y descamación de los corneocitos, y

en el mantenimiento de la función barrera de la epidermis, impidiendo la pérdida transepidérmica de agua. Los fenómenos bioquímicos que afectan a los lípidos epidérmicos ocurren en la interfase entre la capa granulosa y la capa córnea, lugar donde los lípidos intracelulares son vertidos al espacio intercelular desde los cuerpos lamelares por un mecanismo de exocitosis. El colesterol sulfato es uno de los escasos lípidos polares que persisten en la capa córnea, y su desulfatación gracias a la enzima sulfatasa esteroidea parece ser fundamental en la desestabilización de las conexiones intercelulares, hecho responsable de la descamación de los corneocitos. Por el contrario, los fosfolípidos, elemento principal de la membrana celular bilipídica, predominan en los estratos inferiores de la epidermis, mientras que son muy escasos en el estrato córneo, donde la membrana plasmática termina siendo monolipídica¹³.

Las células epidérmicas se comunican entre sí por medio de los desmosomas y los puentes de unión intercelulares (*gap junctions*). Los desmosomas son unos complejos de adhesión intercelulares que permiten la conexión de los filamentos de queratina con la membrana plasmática, y que están involucrados en la comunicación intercelular y la organización de las funciones celulares. Sus principales componentes son las cadherinas desmocolina y desmogleína (unas glucoproteínas con capacidad de unión al calcio), la placoglobina, la placofilina y la desmoplaquina^{14,15}. Por su lado, los puentes de unión intercelular están formados por la yuxtaposición de las conexinas, unas estructuras canaliculares que permiten el emparejamiento electroquímico entre dos células adyacentes^{15,16}. En cuanto a la unión dermoepidérmica, esta se divide en tres elementos: los hemidesmosomas (que constan de placa citoplásmica, porción membranosa y componentes extracelulares), los filamentos de anclaje y las fibrillas de anclaje. La placa citoplásmica de los hemidesmosomas contiene plectina, mientras que la porción membranosa posee el antígeno BP180 y la integrina $\alpha 6 \beta 4$. Los filamentos de anclaje se extienden desde los hemidesmosomas hasta la lámina densa, y están formados principalmente por laminina 5. Las fibrillas de anclaje van desde la lámina densa hasta la dermis, y se componen de moléculas de colágeno VII¹⁵.

En resumen, el proceso de la queratinización comprende una serie de transformaciones celulares estructurales y metabólicas desde el estrato basal, el único nivel epidérmico donde proliferan los queratinocitos, hasta la capa córnea. Cualquier alteración estructural o metabólica en el proceso anteriormente descrito conlleva la aparición de un trastorno cutáneo, que clínicamente se traduce en una alteración de la descamación cutánea o en un aumento de la fragilidad de la piel (tablas 1 y 2).

ICTIOSIS

Ictiosis vulgar

Es la ictiosis más frecuente, con una incidencia estimada de 1/250 individuos. Se hereda según un patrón autosómico dominante en la gran mayoría de los casos. Las flexuras suelen estar respetadas, y es frecuente que se asocie a hiperqueratosis folicular, hiperlinealidad palmar y dermatitis atópica. Su origen fisiopatológico reside en la retención anormal de los corneocitos, cuya cohesividad está aumentada por razones desconocidas, y tampoco se sabe el defecto genético exacto que la determina. En algunos casos, la expresión de filagrina en la epidermis está disminuida, por lo que se sospecha que existe un defecto postraslacional en la expresión de profi-

lagrina, pero no se han logrado detectar mutaciones en este gen¹⁷.

Ictiosis ligada al cromosoma X

Tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 6.000 varones, y se hereda de manera recesiva ligada al sexo. Se caracteriza por la existencia de grandes escamas poligonales de color marrón en la superficie de extensión de las extremidades. Desde el punto de vista genético, esta enfermedad se debe a una delección del gen de la enzima sulfatasa esteroidea (STS), que se localiza en la parte distal del cromosoma X (Xp22.3-pter)¹⁸. El 90 % de los pacientes con ictiosis X sufre una delección completa del gen de la STS^{19,20}, mientras que el resto de los casos mues-

TABLA 1. ALTERACIONES BIOMOLECULARES EN LOS TRASTORNOS EPIDÉRMICOS HEREDITARIOS MÁS FRECUENTES

Enfermedad	Estructura/proteína alterada	Cromosoma
Ictiosis		
Ictiosis vulgar	Desconocido	—
Ictiosis ligada al cromosoma X	Enzima sulfatasa esteroidea	X
Ictiosis laminar:		
No eritrodérmica	Enzima transglutaminasa epidérmica	14/2/3/17/19
Eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa	Enzima transglutaminasa epidérmica	14
Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa/ Hiperqueratosis epidermolítica	Queratinas K1/K10	17/12
Feto arlequín	Cuerpos laminares	¿ ?
Síndrome de Netherton	SPINK5 (inhibidor de la serina proteasa)	5
Síndrome de Sjögren-Larsson	Enzima FALDH	17
Síndrome KID	Conexina 26/conexina 30	13/1
Síndrome de Chanarin-Dorfman	Proteína CGI-58	3
Síndrome CHILD	3β hidroxisteroide deshidrogenasa	X
Ictiosis ampollosa de Siemens	K2e	12
Enfermedad de Darier	SERCA 2	12
Paquioniquia congénita	K6a/K6b/K16/K17	17/12
Nevo blanco esponjoso	K4/13	17/12
Monilétrix	hHb 1 y hHb6	17/12
Eritroqueratodermias		
Eritroqueratodermia simétrica progresiva	Desconocido	—
Eritroqueratodermia variable	Conexinas 31 y 30.3	1
Queratodermias palmoplantares		
Queratodermia palmoplantar difusa de Thost-Unna y Vörner	K1/K9	17/12
Queratodermia palmoplantar difusa de Vohwinkel	Conexina 26	13
Queratodermia palmoplantar de Papillon-Lefèvre	Catepsina C	11
Mal de Meleda	Desmogleína/desmoplaquina	18/6
Queratodermia estriada	SLURP-1	8
Epidermolisis ampollosas		
Simples	K5/K14	17/12
Junturales	laminina 5/colágeno XVII/integrina	18/1/10
Distróficas	colágeno VII	3

KID: keratitis, ictiosis, deafness; CHILD: Congenital Hemidysplasia with Ictiosiform nevus and Limb Defects.

TABLA 2. ALTERACIONES BIOMOLECULARES DE LOS COMPONENTES DE LA EPIDERMIS QUE CONDICIONAN LA APARICIÓN DE UN TRASTORNO HEREDITARIO DE LA QUERATINIZACIÓN

Estructura/proteína alterada	Enfermedad asociada
Queratinas	
K5/K14	Epidermolisis ampollosas simples
K1/K10	EICA/Hiperqueratosis epidermolítica
K1/K9	QPP difusa de Thost-Unna y Vörner
K2e	Ictiosis de Siemens
K6a/K6b/K16/K17	Paquioniquia congénita
K4/K13	Nevo blanco esponjoso
hHb 1 y hHb6	Moniletrix
Proteínas estructurales	
Envoltura cornificada/matriz proteica	
Involucrina	QPP mutilante con ictiosis (variante del síndrome de Vohwinkel)
Proteínas transmembrana	
SLURP-1	QPP estriada
Catepsina C	QPP Papillon-Lefèvre
Proteínas funcionales (enzimas)	
Sulfatasa esteroidea	Ictiosis ligada al cromosoma X
Transglutaminasa epidérmica	Ictiosis laminar/EIC no ampollosa
SPINK5 (inhibidor serina proteasa)	Síndrome de Netherton
FALDH	Síndrome de Sjögren-Larsson
Hidrolasa CGI-58	Síndrome de Charafin-Dorfman
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Síndrome CHILD
SERCA 2	Enfermedad de Darier
Desmosomas	
Desmogleína/desmoplaquina	Mal de Meleda
Puentes de unión (<i>union gaps</i>)	
Conexina 26	QPP difusa de Vohwinkel
Conexinas 31 y 30.3	Eritroqueratodermia variable
Unión dermoepidérmica	
Hemidesmosomas	
Plectina	EAS asociada a distrofia muscular
Integrina	EAJ asociada a atrofia pilórica
Filamentos de anclaje	
Laminina 5	EAJ tipo Herlitz
Fibrillas de anclaje	
Colágeno XVII	EAJ tipo no Herlitz
Colágeno VII	EAD

EICA: eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa; QPP: queratodermia palmoplantar; EAS: epidermolisis ampollosa simple; EAJ: epidermolisis ampollosa juntural; EAD: epidermolisis ampollosa distrófica.

tra deleciones parciales^{21,22} o mutaciones puntuales²³. Cuando la magnitud de la deleción de este *locus* es amplia pueden aparecer síndromes de contigüidad genética, en los que la ictiosis ligada al cromosoma X se asocia a retraso mental²⁴, talla baja²⁵, la forma recesiva de condrodisplasia *punctata* o a síndrome de Kallmann, caracterizado por hipogonadismo y anosmia²⁶. Los métodos diagnósticos más recientes se basan en el análisis directo del material genético. El empleo de técnicas de laboratorio como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)²⁷ o la hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH)²⁸ han permitido detectar y estudiar las deleciones del gen

de la STS, tanto en varones enfermos como en mujeres portadoras²⁹.

Ictiosis laminar

Las ictiosis laminares son un grupo de ictiosis congénitas no ampollosas de herencia autosómica recesiva que afectan a 1 de cada 200.000-300.000 individuos. Su espectro clínico es muy amplio, y no se correlaciona con las características fenotípicas lo cual hace difícil realizar una clasificación en subgrupos de la ictiosis laminar, por lo que se ha propuesto una denominación genérica de ictiosis recesivas³⁰. Las manifestaciones clí-

nicas comienzan desde el nacimiento, momento en que se observan eritema y descamación generalizadas. Durante la vida adulta, algunos pacientes no sufren eritrodermia, sino que la piel aparece extremadamente seca, apergaminada, resquebrajada por unos surcos superficiales que delimitan extensas escamas adheridas en la zona central y con bordes ligeramente despegados. Durante algún tiempo, las mutaciones genéticas en el gen de la TGM se consideraron el factor causal de la ictiosis laminar^{11,31}; sin embargo, la evidencia de que una parte de estos enfermos no presenta alteraciones en dicho gen, localizado en el cromosoma 14 (14q11), dificulta extraordinariamente el estudio genético como método diagnóstico³²⁻³⁴. Adicionalmente, estudios de ligamiento genético han localizado otros *loci* en el cromosoma 2 (2q33-35)^{35,36}, en el cromosoma 3 (3p21)³⁷, en el cromosoma 17³⁸ y en el cromosoma 19 (19p12-q12 y 19p13.2-13.1)³⁷. Recientemente se ha descrito una variante de ictiosis recesiva en la que todos los individuos afectados presentan una queratodermia palmoplantar, y cuya alteración genética reside en el gen de la ictina, un gen desconocido hasta ahora localizado en el cromosoma 5 (5q33) que codifica una proteína transmembrana³⁹.

Hiperqueratosis epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa)

La hiperqueratosis epidermolítica o eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa es un cuadro ictiosiforme de herencia autosómica dominante muy raro que afecta a 1 de cada 300.000 recién nacidos. Aparece desde el nacimiento, y se caracteriza en las fases iniciales por eritema generalizado y ampollas superficiales que dejan áreas desnudas y exudativas. Posteriormente, aparece una hiperqueratosis difusa, más acentuada en áreas flexurales y yuxtaarticulares. Se sabe que la enfermedad se debe a una mutación en los genes de las queratinas K1 y K10, localizados en los cromosomas 17 y 12, respectivamente⁴⁰. La hiperqueratosis palmoplantar está presente únicamente en los casos en los que la alteración genética reside en el gen de la queratina K1⁴¹. En algunos casos, las lesiones presentan una distribución segmentaria, observándose áreas de hiperqueratosis, por lo general unilaterales, que se disponen siguiendo las líneas de Blaschko, mientras que en otros pacientes solamente existen lesiones lineales solitarias o en forma de nevo epidérmico epidermolítico aislado. Desde el punto de vista genético, estas formas parciales o «en mosaico» se deben a una mutación poszigótica precoz que determina una pérdida de homocigotidad en el *locus* responsable de la enfermedad⁴². Es importante destacar que si la línea germinal está afectada, los individuos con formas mosaico de hiperqueratosis epidermolítica pueden transmitir la mutación a su descendencia, que puede presentar una alteración generalizada, hecho esencial a la hora del consejo genético en los pacientes con nevos epidérmicos epidermolíticos focales⁴³.

Otros síndromes ictiosiformes

Feto arlequín

Es una forma excepcional de ictiosis de herencia autosómica recesiva de pronóstico infausto en la que se aprecian grandes placas queratósicas de tono marrón o amarillento separadas por profundas fisuras eritematosas. En la cara existe un llamativo ectropión y eclabium. Desde el punto de vista fisiopatológico, se cree que la alteración básica reside en los cuerpos lamelares, pero no se sabe con certeza el defecto molecular subyacente. Algunos autores proponen subclasificar la entidad en subgrupos, en función de la presencia o ausencia de flagrina, de la morfología de los cuerpos lamelares y de la expresión de queratinas epidérmicas⁴⁴. Se ha descrito un paciente portador de una delección genética en el cromosoma 18 (18q21.3)⁴⁵.

Síndrome de Netherton

El síndrome de Netherton es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva en la que se asocian ictiosis, defectos estructurales del pelo y atopía. La ictiosis lineal circunfleja es el tipo de ictiosis más característica, y consiste en la aparición intermitente, en tronco y extremidades, de lesiones eritematosas descamativas de carácter migratorio, que muestran un peculiar borde descamativo doble en la periferia de la lesión. Prácticamente todos los pacientes presentan tricorrexia invaginada, pero las manifestaciones atópicas están presentes en un número muy variable de pacientes, de modo que su presencia no es un elemento indispensable para el diagnóstico de la enfermedad. La alteración genética se localiza en el cromosoma 5 (5q32), en el gen *SPINK5*, que codifica un inhibidor de la serina proteasa LEKTI⁴⁶. Publicaciones recientes apuntan la posibilidad del diagnóstico de la enfermedad mediante técnicas inmunohistoquímicas que midan la expresión de LEKTI en la epidermis⁴⁷.

Síndrome de Sjögren-Larsson

Es una enfermedad autosómica recesiva muy infrecuente que cursa con ictiosis, espasticidad y retraso mental. La ictiosis, presente desde el nacimiento, puede ser una eritrodermia descamativa semejante a la ictiosis laminar o consistir en un engrosamiento no descamativo de la capa córnea, con hiperqueratosis en cuello, abdomen y flexuras. El proceso se debe a una mutación del gen de la enzima aldehído deshidrogenasa grasa (FALDH), localizado en el cromosoma 17 (17p11.2)^{48,49}.

Síndrome KID

Es una forma rara de ictiosis de herencia autosómica dominante que asocia queratitis, ictiosis y sordera

(*keratitis, ictiosis, deafness*). Los pacientes presentan una grave queratitis con fotofobia y ceguera progresiva, una descamación ictiosiforme generalizada y sordera de tipo sensorial. Se han descrito mutaciones en el gen de la conexina 26, localizado en el cromosoma 13 (13q11)⁵⁰, la cual está implicada en la queratinización y la carcinogénesis, y en el gen *GJB6*, que codifica la conexina 30⁵¹.

Condrodisplasia punctata de herencia dominante ligada al cromosoma X

A diferencia de la forma recesiva leve que se asocia a la ictiosis ligada al cromosoma X, la condrodisplasia *punctata* dominante afecta exclusivamente a mujeres y es letal en el caso de los varones heterocigotos. Los niños nacen con frecuencia con aspecto de bebé colodión y luego presentan lesiones eritematosas descamativas arciformes en tronco y extremidades; con el paso del tiempo, los cambios ictiosiformes desaparecen y, en algunos casos, esas mismas zonas muestran una hiperpigmentación residual parecida a la que se observa en la incontinencia pigmentaria. Es característico el punteado epifisario de los huesos largos, las vértebras, la laringe y la tráquea, y no son infrecuentes otras anomalías como la hipoplasia de las falanges distales, la hipoplasia nasal, la laringomalacia y la talla baja (enanismo rizomélico). La enfermedad se debe a una mutación de la proteína ligadora del emopamil, localizada en el cromosoma X (Xp11.22-23), que funciona como 7,8- δ -isomerasa en la síntesis del colesterol⁵². Se han descrito casos de mosaicismo genético de la enfermedad^{53,54}, incluso en un paciente varón⁵⁵.

Síndrome CHILD

Es una enfermedad de herencia dominante ligada al cromosoma X y, por lo tanto, afecta casi exclusivamente a mujeres. Su denominación deriva de los hallazgos clínicos que presenta: *Congenital Hemidysplasia with Ictiosiform nevus and Limb Defects*. Las lesiones ictiosicas aparecen precozmente, y son llamativamente unilaterales. A veces, la zona afectada presenta áreas lineales de piel normal que siguen la distribución de las líneas de Blaschko, y lo mismo ocurre con el hemicuerpo sano, donde se pueden observar zonas blaschkoides afectadas, por lo que es posible que este fenotipo se corresponda con un mosaicismo funcional del cromosoma X⁴². Los pacientes con este síndrome presentan una alteración genética de la enzima 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa⁵⁶. El único caso descrito en un paciente varón parece corresponder a una mutación poszigótica precoz⁵⁷.

Síndrome de Chanarin-Dorfman

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de triglicéridos en el cito-

plasma de los leucocitos, el músculo, el hígado, los fibroblastos y otros tejidos como el cristalino. Clínicamente se asocia ictiosis congénita de tipo eritrodermia ictiosiforme, hígado graso y un variable grado de afectación neurológica y ocular. Las concentraciones sanguíneas de lípidos son normales, pero es característica la presencia de vacuolas lipídicas dentro de los granulocitos y los monocitos⁵⁸. El trastorno genético reside en el cromosoma 3, donde se localiza el gen de una hidrolasa denominada CGI-58⁵⁹.

Tricotiodistrofia

Es una enfermedad autosómica recesiva debida a un déficit de sulfuro y caracterizada porque los pacientes presentan eritrodermia ictiosiforme, cabello quebradizo y retraso físico y mental. Este conjunto de manifestaciones, clásicamente conocido como síndrome de Tay, puede asociarse a fotofobia y dismorfismo facial, hablándose entonces del síndrome PIBIDS (*Photophobia, Ichthyosis, Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility and Short stature*). Con luz polarizada, el tallo del pelo tiene un típico aspecto de cebrá, mostrando una alternancia de bandas clarooscúras. Ambos procesos se deben a una mutación en el gen del xeroderma pigmentoso, pero no se asocian a riesgo elevado de cáncer cutáneo^{60,61}.

Eritrodermia congénita de Siemens

Es un proceso similar a la hiperqueratosis epidermolítica o eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa, aunque de menor intensidad. No está presente desde el nacimiento, y las ampollas aparecen únicamente en las zonas de fricción y traumatismos, sobre todo en las manos y los pies. Los estudios genéticos han demostrado una alteración en el gen de la queratina K2e, perteneciente a la familia de las queratinas tipo II^{62,63}.

ENFERMEDAD DE DARIER

De herencia autosómica dominante, esta enfermedad se caracteriza por la aparición de lesiones papulosas pruriginosas de tono rosado-amarillento o pardusco en áreas seboreicas. Las uñas presentan una estriación longitudinal de color blanco y rojo, hiperqueratosis y apolillamiento subungueal y destrucción de la parte distal en forma de «V», mientras que en las superficies mucosas se aprecian pápulas blanquecinas en placas con aspecto de «empedrado». Existen formas mosaico de enfermedad de Darier que, en función de su distribución y extensión, se denominan lineales, zosteriformes, segmentarias o unilaterales. Más raramente, los pacientes pueden presentar manifestaciones difusas de la enfermedad de Darier con áreas en las que la afectación es más intensa (mosaicismos

de tipo II)^{42,64,65}. El proceso se debe a una mutación genética en el gen *ATP2A2*, localizado en el cromosoma 12 (12q23-24.1)⁶⁶. Este gen codifica una ATPasa dependiente del calcio denominada SERCA2, localizada en el sarcoplasma y el retículo endoplásmico, la cual se encarga de mantener la homeostasia cálcica intracelular, y cuya ausencia determina la desestabilización de las cadherinas, uno de los componentes de la placa desmosómica^{67,68}.

PAQUIONIQUIA CONGÉNITA

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por la discoloración y el engrosamiento de todas las uñas desde los primeros meses de la vida. Pueden asociarse otros hallazgos clínicos, en función de los cuales se distinguen cuatro tipos de paquioniquia congénita: el tipo I (el más frecuente), que se asocia a queratosis palmoplantar, leucoqueratosis oral y queratosis folicular; el tipo II, con los hallazgos del tipo I más ampollas palmoplantares, hiperhidrosis palmoplantar, dentición precoz y osteoquistomas múltiples; el tipo III, que engloba todo lo anterior más queilitis angular, disqueratosis corneal y cataratas; y el tipo IV, que asocia los tipos I, II y III junto con lesiones laríngeas, ronquera, retraso mental, anomalías del pelo y alopecia⁶⁹. Se han descrito alteraciones en los genes de las queratinas K6a^{70,71}, K6b⁷², y K16⁷¹, que se expresan en el lecho ungüeal, palmas, plantas y epitelio mucoso) y K17^{71,73}, que aparece en la vaina radicular externa del pelo y los conductos de las glándulas sebáceas.

NEVO BLANCO ESPONJOSO

Es una enfermedad autosómica dominante de alta penetrancia que se presenta desde el nacimiento o a lo largo de las primeras décadas de la vida. Su localización más frecuente es la mucosa oral, fundamentalmente la zona yugal, donde se aprecian placas blanquecinas difusas, de consistencia blanda y superficie aterciopelada o rugosa. El proceso, asintomático, se debe a una alteración en las queratinas K4⁷⁴ y K13⁷⁵, de expresión mucosa.

MONILÉTRIX

Los enfermos que sufren este proceso, de herencia autosómica dominante, presentan una alteración en el diámetro del tallo del pelo, el cual presenta alternancia de zonas anchas y estrechas como si fuera un collar de perlas. La alteración genética se localiza en las queratinas del folículo del pelo hHb1 y hHb6, pertenecientes a la familia de las queratinas de tipo II⁷⁶⁻⁷⁸.

ERITROQUERATODERMIAS

Eritroqueratodermia simétrica progresiva

Es una enfermedad autosómica dominante rara de expresividad clínica variable caracterizada por la presencia de placas eritematosas descamativas simétricas en cara, nalgas y extremidades. No existe afectación troncular, y en la mitad de los casos hay eritroqueratodermia palmoplantar. La alteración genética se desconoce, aunque se ha descrito un caso de eritroqueratodermia simétrica progresiva en el que se detectó una alteración en el gen de la loricrina⁷⁹ que resultaba en una proteína anormalmente larga (1q21). Para algunos autores, sería muy similar clínica y genéticamente a la variante ictiósica del síndrome de Vohwinkel, por lo que proponen una denominación común como queratodermia de tipo loricrina⁸⁰.

Eritroqueratodermia variable

Es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por hiperqueratosis difusa generalizada o en placas persistentes sobre las que aparecen lesiones eritematosas transitorias de morfología y localización variables. Se han descrito familias en las que se asociaban eritroqueratodermia variable y sordera. Los estudios de ligamiento genético han permitido detectar una alteración en las conexinas 31⁸¹ y 30.3^{82,83}, codificadas en los genes *GJB3* y *GJB4* del cromosoma 1, respectivamente (1p34-35.1). Para algunos autores, la interacción física entre las dos conexinas permitiría explicar la variabilidad clínica del proceso, ya que individuos con una alteración genética similar pueden desarrollar fenotipos muy distintos y diferentes mutaciones pueden producir el mismo fenotipo clínico⁸⁴. Algunos pacientes no presentan mutaciones en ninguno de los dos genes implicados⁸⁵.

QUERATODERMIAS PALMOPLANTARES

Las queratodermias palmoplantares incluyen numerosas enfermedades cuyo denominador común es la presencia de una hiperqueratosis en palmas y plantas, pero cuyo patrón hereditario, y características clínicas e histológicas son variables. Se sabe que los genes implicados en la queratodermia palmoplantar codifican proteínas estructurales, proteínas desmosómicas, componentes de los complejos de unión intercelular o enzimas que intervienen en la formación de la envoltura cornificada de los queratinocitos y en el proceso de diferenciación terminal de la epidermis⁸⁶. Se excluyen de este grupo otros procesos en los que se asocia hiperqueratosis palmoplantar, como la paquioniquia congénita, las eritroqueratodermias, la epidermolisis ampollosa, las displasias ectodérmicas y algunos síndromes cutáneos complejos.

Queratodermia palmoplantar de Thost-Unna y Vörner

Históricamente, se distinguía entre la queratodermia palmoplantar de Thost-Unna (variante no epidermolítica), y la de Vörner (de tipo epidermolítico), pero ambas entidades no sólo son clínicamente indistinguibles, sino que comparten hallazgos genéticos similares. Son de herencia autosómica dominante y se manifiestan desde los primeros meses de la vida con una hiperqueratosis palmoplantar difusa y simétrica. La variante epidermolítica se debe a mutaciones de las queratinas K1⁸⁷ o K9^{88,89}, mientras que la queratodermia palmoplantar no epidermolítica se debe a una alteración de la queratina K1⁹⁰. Parece, no obstante, que es el tipo de mutación existente en cada caso lo que condiciona la existencia o no de epidermolisis; así, en las formas epidermolíticas se localiza en el dominio α helicoidal de la molécula, mientras que en las variantes no epidermolíticas se afecta la porción aminoterminal⁹⁰.

Queratodermia palmoplantar mutilante de Vohwinkel

De herencia autosómica dominante, este tipo de queratodermia palmoplantar se caracteriza por la existencia de una hiperqueratosis palmoplantar difusa y simétrica desde la primera infancia. A diferencia de la queratodermia palmoplantar de Thost-Unna y Vörner, en este cuadro aparecen bandas fibrosas constrictivas en torno a los dedos que acaban provocando la amputación de estos. El defecto genético reside en el gen de la conexina 26⁹¹, que también se expresa en las células ciliares del oído, por lo que no es infrecuente la asociación de sordera⁹². Existe una variante del síndrome de Vohwinkel clásico que asocia ictiosis y queratodermia palmoplantar mutilante sin sordera en la que se ha detectado a una mutación en el gen de la loricrina, localizado en el cromosoma 1 (1q21)^{93,94}.

Queratodermia palmoplantar de Papillon-Lefèvre

Es una queratodermia palmoplantar difusa de herencia autosómica dominante caracterizada porque junto a una hiperqueratosis que sobrepasa la región palmoplantar se produce una periodontitis que conduce a la pérdida definitiva de los dientes. El trastorno genético reside en el gen de la cathepsina C, localizado en el cromosoma 11 (11q14.1-3), una enzima lisosomal responsable de catalizar la degradación de residuos proteicos intracelulares y coordinar la activación de diversas serina proteasas inflamatorias^{95,96}.

Mal de Meleda

De herencia autosómica recesiva, se manifiesta queratodermia e hiperhidrosis palmoplantar, placas hi-

perqueratósicas sobre las articulaciones, distrofia ungüeal y eritema perioral. En 19 familias afectadas se ha detectado una alteración en el gen que codifica la proteína SLURP-1 (*secreted mammalian Ly-6/uPAR-related protein 1*), localizado en el cromosoma 8 (8qter)⁹⁷. Su papel fisiológico no es bien conocido, pero se cree que participa en la función de los receptores celulares transmembrana.

Queratodermia palmoplantar estriada

Es una queratodermia palmoplantar de herencia autosómica dominante en la que la hiperqueratosis palmoplantar se dispone linealmente desde la superficie palmar de los dedos hasta la propia palma. Desde el punto de vista biomolecular, el tipo estriado se debe a una mutación en el gen de las cadherinas desmosómicas (desmogleínas y desmocollinas)⁹⁸⁻¹⁰⁰, localizado en el cromosoma 18q12, o en el de la desmoplaquina 1^{100,101} (cromosoma 6p24).

EPIDERMOLISIS AMPOLLOSAS

Las epidermolisis ampollasas hereditarias (EAH) son un conjunto de enfermedades relativamente heterogéneo cuyo denominador común es la gran fragilidad cutánea ante los traumatismos menores. Las primeras clasificaciones se llevaron a cabo en función de las observaciones clínicas y genéticas, por lo que se distinguían una amplia variedad de entidades, muchas de ellas denominadas según el autor que las había estudiado o la región donde fueron descritas. En la actualidad, los hallazgos ultraestructurales y biomoleculares han permitido simplificar las antiguas y extensas clasificaciones (tabla 3)¹⁰². En función de la localización microscópica de la ampolla, se distinguen tres tipos de epidermolisis ampollasas hereditarias: la simple, en la que el despegamiento se forma a nivel intraepidérmico; la juntural, en la que el clivaje es en el seno de la lámina lúcida, y la distrófica, en la que la ampolla se produce bajo la lámina densa. Desde el punto de vista clínico, cuanto más superficial es el nivel de clivaje de la ampolla, menor es la secuela cicatrizal.

Epidermolisis ampollasas simples

La mayoría de estos cuadros son de herencia autosómica dominante, salvo en el caso de la epidermolisis ampollasas simple asociada a distrofia muscular, cuya herencia es autosómica recesiva. El sustrato etiopatogénico de las epidermolisis, con la misma excepción anterior, reside en la alteración de las queratinas K5 y K14, codificadas en los cromosomas 17 (17q12-21) y 12 (12q11-13), respectivamente^{103,104}. Se han descrito numerosas mutaciones puntuales en la K5 y en la K14, tanto en el tipo herpetiforme o de Dowling-Meara

como en el tipo localizado o de Weber-Cockayne y en la generalizada o de Koebner¹⁰⁵. Sin embargo, hay pocos casos descritos en los que la mutación conlleve la ausencia completa de la queratina afectada. Hasta el momento sólo se conocen casos con carencia absoluta de K14¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, pero no de K5, lo cual hace pensar que la ausencia de K5 es letal en seres humanos¹⁰⁹. En la epidermolisis ampullosa simple con pigmentación moteada, a diferencia de las formas clínicas anteriores, parece existir una clara correspondencia genotípica y fenotípica, ya que se ha identificado la misma alteración genética en siete familias afectadas por la enfermedad¹¹⁰. En todas ellas se ha caracterizado la mutación P25L, en la cual se produce la sustitución de la prolina por la leucina en la posición 25 del extremo aminoterminal de la K5, dentro de uno de los dominios no helicoidales. Algunos pacientes con epidermolisis ampullosa simple presentan una queratodermia palmoplantar importante, pero no se sabe el defecto biomolecular que justifica este fenotipo^{111,112}.

La epidermolisis ampullosa simple asociada a distrofia muscular se debe a un defecto en la expresión de plectina, una proteína intracitoplasmática que se localiza en la placa de anclaje de los hemidesmosomas de la capa basal de la epidermis y en el sarcolema y los sarcómeros del músculo, y cuyo gen se localiza en el cromosoma 8q24^{113,114}. Se ha descrito un caso puntual de una familia consanguínea en el que una mutación de homocigótica del gen de la plectina provocó una epidermolisis ampullosa simple letal¹¹⁵.

Epidermolisis ampullosas junturales

Las epidermolisis ampullosas junturales, de herencia autosómica recesiva, se desarrollan como consecuencia de mutaciones en genes que codifican componentes estructurales del complejo hemidesmosoma-filamentos de anclaje, es decir, los genes de la laminina 5, el colágeno XVII (COL17A1) y la integrina $\alpha 6\beta 4$ ¹¹⁶. El tipo letal o de Herlitz aparece cuando hay mutaciones en la laminina 5, que consta de tres cadenas polipeptídicas, denominadas $\alpha 3$, $\beta 3$ y $\gamma 2$, y que son codificadas por los genes *LAMA3* (localizado en 18q11.2), *LAMB3* (localizado en 1q32) o *LAMC2* (localizado en 1q25-q31), respectivamente¹¹⁷⁻¹²⁰. En Europa y Estados Unidos, la más frecuente es la que afecta al gen *LAMB3* (especialmente la R635X), mientras que en Japón y Oriente la proporción es similar¹¹⁶. La mayoría de las epidermolisis ampullosas junturales de tipo no Herlitz se deben a alteraciones en el colágeno XVII, que se codifica en el gen *COL17A1* (cromosoma 10q24.3)¹²¹, pero también hay pacientes en los que se detecta una expresión anormal de laminina 5¹²². En general, las mutaciones del gen *COL17A1* afectan a diferentes zonas de la ectorregión BP180, siendo mucho más raro que se altere la porción intracelular del BP180^{123,124}. Se ha descrito un caso excepcional de

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS EPIDERMOLISIS AMPOLLOSAS HEREDITARIAS⁹³

<i>Tipos mayores</i>	<i>Proteína/gen responsable</i>
Simple	
Weber-Cockayne	K5/K14
Koebner	K5/K14
Dowling-Meara	K5/K14
Con pigmentación moteada	K5
Superficial	Desconocida
Asociada a distrofia muscular	Plectina
Junturales	
Tipo Herlitz	Laminina
Tipo no Herlitz	Laminina 5/ colágeno XVII
Asociada a atresia de píloro	integrina $\alpha 6\beta 4$
Inversa	Desconocida
De aparición tardía	Desconocida
Cicatrizal	Desconocida
Distróficas	
Recesivas	
Hallopeau-Siemens	Colágeno VII
No Hallopeau-Siemens	Colágeno VII
Inversa	Colágeno VII
Centrípeto	Colágeno VII
Dominantes	
Pretibial	Colágeno VII
Transitoria del recién nacido	Colágeno VII
Pruriginosa	Colágeno VII
Dominante <i>de novo</i> o recesiva heterocigota	Colágeno VII

epidermolisis ampullosa juntural no Herlitz en el que se asociaban mutaciones simultáneas en el gen *COL17A1* y el *LAMA3*¹²⁵. Finalmente, la alteración de cualquiera de las dos subunidades de la integrina codificadas por el gen *ITGB4* (subunidad $\beta 4$), y el gen *ITGA6* (subunidad $\alpha 6$), respectivamente, condiciona la presencia de una epidermolisis ampullosa juntural asociada a atresia pilórica^{126,127}. En otras formas raras, como la variante inversa, la cicatrizal o la de inicio tardío progresiva, se desconoce la alteración molecular.

Epidermolisis ampullosas distróficas

El patrón hereditario es de tipo autosómico dominante o recesivo, pero también existen casos esporádicos en los que es imposible determinar si se trata de casos dominantes *de novo* o formas menores de herencia recesiva¹²⁸. Todas las epidermolisis ampullosas distróficas descritas hasta el momento se deben a una mutación en el gen *COL7A1*, localizado en el cromosoma 3 (cr. 3p21), que codifica el colágeno VII, el componente principal de las fibrillas de anclaje^{129,130}.

La gravedad de las manifestaciones clínicas de las epidermolisis ampollosas distróficas depende del tipo de mutación genética del gen *COL7A1*. En los casos de epidermolisis ampollosa distrófica recesiva grave o de tipo Hallopeau-Siemens existe una alteración homocigota del gen que determina la finalización prematura de la traslación y la aparición de una proteína truncada. En el tipo recesivo clínicamente menos grave (también denominado de tipo no Hallopeau-Siemens), la mutación se produce a nivel del extremo amino del gen (*NCI*), mientras que en las formas dominante, pruriginosa y pretibial, la mutación se localiza en la parte central del gen, determinando la aparición de moléculas de colágeno VII inestables¹³¹. No obstante, recientemente se ha publicado un caso familiar en el que la terminación prematura de la traslación cursó únicamente con manifestaciones leves de la enfermedad¹³². En algunos estudios se ha visto que las mutaciones genéticas que originan las epidermolisis ampollosas distróficas presentan variaciones geográficas, siendo algunas de ellas específicas de Gran Bretaña (R578X, 7786delG y R2814X) o Japón (5818delC, 6573 + 1G → C y E2857X), mientras que otras mutaciones pueden aparecer en cualquier parte del mundo (425A → G y G2043R)¹³³. Se desconoce la alteración genética exacta que determina las variantes de epidermolisis ampollosas distróficas recesivas inversa y centripeta; así, en la inversa las fibrillas de anclaje están alteradas, pero el inmunomarcaje del colágeno VII es normal^{134,135}. Finalmente, en la dermolisis transitoria del recién nacido, caracterizada porque la tendencia a desarrollar ampollas desaparece en los primeros años de vida, se observan agregados anormales intracelulares de colágeno VII que se atribuyen a una secreción anormal transitoria del colágeno¹³⁶⁻¹³⁸, mientras que la ausencia congénita de piel (síndrome de Bart), actualmente excluida de las formas de epidermolisis ampollosa distrófica dominante porque puede aparecer en otras formas^{102,139}, también de observa una alteración del colágeno VII¹⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Bowden PE. Keratins and other epidermal proteins. En: Priestley GC, editor. Molecular aspects of dermatology. Chichester: John Wiley & Sons; 1993. p. 19-54.
- Holbrook KA, Wolff K. The structure and development of skin. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 97-145.
- Smack DP, Korge BP, James WD. Keratin and keratinization. J Am Acad Dermatol. 1994;30:85-102.
- Nirunskisiri W, Presland RB, Brumbaugh SG, Dale BA, Fleckman P. Decreased profilaggrin expression in ichthyosis vulgaris is a result of selectively impaired posttranscriptional control. J Biol Chem. 1995;270:871-87.
- Steinert PM, Cantieri JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:4097-101.
- Dale BA. Filaggrin, the matrix protein of keratin. Am J Dermatopathol. 1985;7:65-8.
- Warhol MJ, Roth J, Lucocq JM, Pinkus GS, Rice RH. Immuno-ultrastructural localization of involucrin in squamous epithelium and cultured keratinocytes. J Histochem Cytochem. 1985;33:141-9.
- Steven AC, Steinert PM. Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes. J Cell Sci. 1994;107:693-700.
- Backendorf C, Hohl D. A common origin for cornified envelope proteins? Nature Genet. 1992;2:91.
- Thacher SM, Rice RH. Keratinocyte-specific transglutaminase of cultured human epidermal cells: relation to cross-linked envelope formation and terminal differentiation. Cell. 1985;40:685-95.
- Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. Science. 1995;267:525-8.
- Traupe H. The ichthyosis. A guide to clinical diagnosis, genetic counseling, and therapy. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 15-42.
- Williams ML. Lipids in normal and pathological desquamation. Adv Lipid Res. 1991;24:211-62.
- McMillan JR, Shimizu H. Desmosomes: Structure and function in normal and diseased epidermis. J Dermatol. 2001;28:291-8.
- Hsu TM, Kwok PY. Advances in molecular medicine. J Am Acad Dermatol 2001;44:847-55.
- Richard G. Connexins: a connection with the skin. Exp Dermatol. 2000;9:77-96.
- Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA, Fleckman P, Bale SJ. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. Exp Dermatol. 2002;11:518-26.
- Mohandas TK, Shapiro LJ, Sparkes R, Sparkes MC. Regional assignment of the steroid sulfatase-X-linked ichthyosis locus: implications for a non-inactivated region on the short arm of the human X chromosome. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979;76:5779-83.
- Yen PH, Allen E, Marsh B, et al. Cloning and expression of steroid sulfatase cDNA and the frequent occurrence of deletions in STS deficiency: implications for X-Y exchange. Cell. 1987;49:443-54.
- Bonifas JM, Morley BJ, O'Key RE, Wai Kan Y, Epstein EH Jr. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with X recessive chromosome-linked ichthyosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84:9248-51.
- Shapiro LJ, Yen P, Pomerantz D, Martin E, Rolewicz L, Mohandas T. Molecular studies of deletions at the human steroid sulfatase locus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86:8472-81.
- Bernatowicz LF, Li XM, Carrozzo R, et al. Sequence analysis of a partial deletion of the human steroid sulfatase gene reveals 3 bp of homology at deletion breakpoints. Genomics. 1992;13:892-3.
- Basler E, Grompe M, Parenti G, Yates J, Ballabio A. Identification of point mutations in the steroid sulfatase gene

- of three patients with X-linked ichthyosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50:483-91.
24. Paige DG, Emilion GG, Bouloux PMG, Harper JL. A clinical and genetic study of X-linked recessive ichthyosis and contiguous gene defects. *Br J Dermatol.* 1994a;131:622-9.
25. Ballabio A, Carrozzo R, Parenti G, et al. Molecular heterogeneity of steroid sulfatase deficiency: a multicenter study on 57 unrelated patients, at DNA and protein levels. *Genomics.* 1989;4:36-40.
26. Ballabio A, Parenti G, Tipetti P, et al. X-linked ichthyosis, due to steroid sulphatase deficiency, associated with Kallmann syndrome (hypogonadotrophic hypogonadism and anosmia): linkage relationships with Xg and cloned DNA sequences from the distal short arm of the X chromosome. *Hum Genet.* 1986;72:237-40.
27. Nomura K, Nakano H, Umeki K, et al. A study of the steroid sulfatase gene in families with X-linked ichthyosis using polymerase chain reaction. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:340-2.
28. Lebo RV, Lynch ED, Golbus MS, et al. Prenatal in situ hybridization test for deleted steroid sulfatase gene. *Am J Med Genet.* 1993;46:652-8.
29. Valdés-Flores M, Kofman-Alfaro SH, Jiménez-Vaca AL, Cuevas-Covarrubias SA. Carrier identification by FISH analysis in isolated cases of X-linked ichthyosis. *Am J Genet.* 2001;102:146-8.
30. Bernhardt M, Baden HP. Report of a family with an unusual expression of recessive ichthyosis. Review of 42 cases. *Arch Dermatol.* 1986;122:428-33.
31. Russell LJ, DiGiovanna JJ, Hashem N, Compton JG, Bale SJ. Linkage of autosomal recessive lamellar ichthyosis to chromosome 14 q. *Am J Human Genet.* 1994;55:1146-52.
32. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Wyss M, Hohl D. Lamellar ichthyosis is genetically heterogeneous. Cases with normal keratinocyte transglutaminase. *J Invest Dermatol.* 1995;105:653-4.
33. Parmentier L, Blanchet-Bardon C, Nguyen S, Prud'homme JF, Dubertret L, Weissenbach J. Autosomal recessive lamellar ichthyosis: identification of a new mutation in transglutaminase 1 and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Gen.* 1995;4:1391-5.
34. Bale SJ, Russell LJ, Lee ML, Compton JG, DiGiovanna JJ. Congenital recessive ichthyosis unlinked to loci for epidermal transglutaminases. *J Invest Dermatol.* 1996;107:808-11.
35. Parmentier L, Blanchet-Bardon C, Nguyen S, Prud'homme JF, Dubertret L, Weissenbach J. Autosomal recessive lamellar ichthyosis: identification of a new mutation in transglutaminase 1 and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1391-5.
36. Lefevre C, Audebert S, Jobard F, et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2369-78.
37. Fischer J, Faure A, Bouadjar B, et al. Two new loci for autosomal recessive ichthyosis on chromosome 3p21 and 19p12-q12 and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2000;66:904-13.
38. Krebsova A, Kuster W, Lestringant GG, et al. Identification, by homozygosity mapping of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis on chromosome 17p and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2001;69:216-22.
39. Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, et al. Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2473-82.
40. Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, et al. Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science.* 1992;257:1128-30.
41. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol.* 1994;130:1026-35.
42. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993;129:1460-70.
43. Paller AS, Syder AJ, Chan YM, et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *N Engl J Med.* 1994;331:1408-15.
44. Dale BA, Kam E. Harlequin ichthyosis. Variability in expression and hypothesis for disease mechanism. *Arch Dermatol.* 1993;129:1471-7.
45. Stewart H, Smith PT, Gaunt L, et al. *De novo* deletion of chromosome 18q in a baby with harlequin ichthyosis. *Am J Med Genet.* 2001;102:342-5.
46. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *J Invest Dermatol.* 2002;118:352-61.
47. Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2417-30.
48. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjogren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1547-60.
49. Carney G, Wei S, Rizzo WB. Sjogren-Larsson syndrome: seven novel mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene ALDH3A2. *Hum Mutat.* 2004;24:186.
50. Yotsumoto S, Hashiguchi T, Chen X, et al. Novel mutations in GJB2 encoding connexin-26 in Japanese patients with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148:649-53.
51. Jan AY, Amin S, Ratajczak P, Richard G, Sybert VP. Genetic heterogeneity of KID syndrome: identification of a Cx30 gene (GJB6) mutation in a patient with KID syndrome and congenital atrichia. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1108-13.
52. Herman GE, Kelley RI, Pureza V, et al. Characterization of mutations in 22 females with X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome). *Genet Med.* 2002;4:434-8.
53. Shirahama S, Miyahara A, Kitoh H, et al. Skewed X-chromosome inactivation causes intra-familial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Hum Genet.* 2003;112:78-83.
54. Traupe H, Has C. The Conradi-Hunermann-Happle syndrome is caused by mutations in the gene that encodes a 8-7 sterol isomerase and is biochemically related to the CHILD syndrome. *Eur J Dermatol.* 2000;10:425-8.
55. Aughton DJ, Kelley RI, Metzenberg A, Pureza V, Pauli RM. X-linked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) caused by single gene mosaicism in a male. *Am J Med Genet.* 2003;116A:255-60.
56. König A, Happle R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3 β -hydroxyste-

- roid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;90:339-46.
57. Happle R, Effendy I, Megahed M, Orlow SJ, Kuster W. CHILD syndrome in a boy. *Am J Med Genet.* 1996;62:192-4.
58. Pena-Penabad C, Almagro M, Martínez W, et al. Dorfman-Chanarin syndrome (neutral lipid storage disease): new clinical features. *Br J Dermatol.* 2001;144:430-2.
59. Lefevre C, Jobard F, Caux F, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/ thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1002-12.
60. Rebora A, Crovato F. PIBI(D)S syndrome—trichothiodystrophy with xeroderma pigmentosum (group D) mutation. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(5 Pt 1):940-7.
61. Stefanini M, Lagomarsini P, Giliani S, et al. Genetic heterogeneity of the excision repair defect associated with trichothiodystrophy. *Carcinogenesis.* 1993;14:1101-5.
62. McLean WHI, Morley SM, Lane EB, Eady RA, Griffiths WA, Paige DG, et al. Ichthyosis bullosa of Siemens. A disease involving keratin 2e. *J Invest Dermatol.* 1994;103:277-81.
63. Rothnagel JA, Traupe H, Wojcik S, et al. Mutations in the rod domain of keratin 2e in patients with ichthyosis bullosa de Siemens. *Nat Genet.* 1994;7:485-90.
64. Itin PH, Büchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology.* 2000;200:254-7.
65. Itin PH, Happle R. Darier disease with paired segmental manifestation of either excessive or absent involvement: a further step in the concept of twin spotting. *Dermatology.* 2002;205:344-7.
66. Sakuntabhai A, Ruiz-Pérez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet.* 1999;21:271-7.
67. Ikeda S, Mayuzumu N, Shigihara T, Epstein EH Jr, Goldsmith LA, Ogawa H. Mutations in ATP2A2 in patients with Darier's disease. *J Invest Dermatol.* 2003;121:475-7.
68. Dhitavat J, Dode L, Leslie N, Sakuntabhai A, Lorette G, Hovnanian A. Mutations in the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform cause Darier's disease. *J Invest Dermatol.* 2003;121:486-9.
69. Feinsten A, Friedman J, Schewach-Millet M. Pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:705-11.
70. Bowden PE, Haley JL, Kinsky A, Rothnagel JA, Jones DO, Turner RJ. Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. *Nat Genet.* 1995;10:363-5.
71. Terrinoni A, Smith FJ, Didona B, et al. Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1391-6.
72. Smith FJ, Jonkman MF, Van Goor H, et al. A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type 2. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1143-8.
73. McLean WHI, Rugg EL, Lunny DP, et al. Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet.* 1995;9:273-8.
74. Rugg EL, McLean WHI, Allison WE, et al. A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus. *Nat Genet.* 1995;11:450-2.
75. Richard G, De Laurenzi V, Didona B, Bale SJ, Compton JG. Keratin 13 point mutation underlies the hereditary mucosal epithelial disorder white sponge nevus. *Nat Genet.* 1995;11:453-5.
76. Winter H, Rogers MA, Langbein L, et al. Mutations in the hair cortex keratin hHb6 cause the inherited hair disease monilethrix. *Nat Genet.* 1997;16:372-4.
77. Winter H, Rogers MA, Gebhardt M, et al. A new mutation in the type II hair cortex keratin hHb1 involved in the inherited hair disorder monilethrix. *Hum Genet.* 1997;101:165-9.
78. Korge BP, Hamm H, Jury CS, et al. Identification of novel mutations in basic hair keratins hHb1 and hHb6 in monilethrix: implications for protein structure and clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 1999;113:607-12.
79. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H, Iizuka H, Friedman RA, Christiano AM. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation of the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet.* 1997;61:581-9.
80. Kimyai-Asadi A, Kotcher LB, Jih MH. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratoderms. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:327-43.
81. Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet.* 1998;20:366-9.
82. Macari F, Landau M, Cousin P, et al. Mutation in the gene for connexin 30.3 in a family with erythrokeratoderma variabilis. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1296-301.
83. Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Genetic heterogeneity in erythrokeratoderma variabilis: novel mutations in the connexin gene GJB4 (Cx30.3) and genotype-phenotype correlations. *J Invest Dermatol.* 2003;120:601-9.
84. Plantard L, Huber M, Macari F, Meda P, Hohl D. Molecular interaction of connexin 30.3 and connexin 31 suggests a dominant-negative mechanism associated with erythrokeratoderma variabilis. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3287-94.
85. Arita K, Akiyama M, Tsuji Y, Onozuka T, Shimizu H. Erythrokeratoderma variabilis without connexin 31 or connexin 30.3 gene mutation: immunohistological, ultrastructural and genetic studies. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:266-70.
86. Christiano AM. Frontiers in keratoderms: pushing the envelope. *Trends Genet.* 1997;13:227-33.
87. Hatsel SJ, Eady RA, Wennerstrand L, et al. Novel splice site mutation in keratin 1 underlies mild epidermolytic palmoplantar keratoderma in three kindreds. *J Invest Dermatol.* 2001;116:606-9.
88. Hennies HC, Zehender D, Kunze J, Kuster W, Reis A. Keratin 9 gene mutational heterogeneity in patients with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Hum Genet.* 1994;93:649-54.
89. Reis A, Hennies HC, Langbein L, et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmo-plantar keratoderma (EPPK). *Nat Genet.* 1994;6:174-9.
90. Kimonis V, DiGiovanna JJ, Yang JM, Doyle SZ, Bale SJ, Compton JG. A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmo-plantar keratoderma. *J Invest Dermatol.* 1994;103:764-9.
91. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome).

- me) in three unrelated families. *Hum Mol Genet.* 1999; 8:1237-43.
92. Lefebvre PP, Van De Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;32:159-62.
93. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, et al. A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's keratoderma. *Nat Genet.* 1996;13:70-7.
94. Korge BP, Ishida-Yamamoto A, Punter C, et al. Loricrin mutation in Vohwinkel's keratoderma is unique to the variant with ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 1997;109:604-10.
95. Toomes C, James J, Wood AJ, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet.* 1999;23:421-4.
96. Hart TC, Hart PS, Bowden DW, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *J Med Genet.* 1999;36:881-7.
97. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, et al. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Hum Mol Genet.* 2001;10:875-80.
98. Hennies HC, Kuster W, Mischke D, Reis A. Localization of a locus for the striated form of palmoplantar keratoderma to chromosome 18q near the desmosomal cadherin gene cluster. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1015-20.
99. Rickman L, Simrak D, Stevens HP, et al. N-terminal deletion in a desmosomal cadherin causes the autosomal dominant skin disease striate palmoplantar keratoderma. *Hum Mol Genet.* 1999;8:971-6.
100. Wan H, Dopping-Hepenstal PJ, Gratian MJ, et al. Striate palmoplantar keratoderma arising from desmoplakin and desmoglein 1 mutations is associated with contrasting perturbations of desmosomes and the keratin filament network. *Br J Dermatol.* 2004;150:878-91.
101. Armstrong DK, McKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum Mol Genet.* 1999;8:143-8.
102. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:1051-66.
103. Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH. Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratine gene abnormalities. *Science.* 1991;254:1202-5.
104. Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E. Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses. *Cell* 1991;66:1301-11.
105. McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, Tidman MJ, Heagerty AHM, Schofield OMV, Eady RAJ. Epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara). A clinicopathological review. *Br J Dermatol.* 1992;126:421-30.
106. Hovnanian A, Pollack E, Hilal L, et al. A missense mutation in the rod domain of keratin 14 associated with recessive epidermolysis bullosa simplex. *Nat Genet.* 1993; 3:327-32.
107. Rugg EL, McLean WHI, Lane EB, et al. A functional «knockout» of human keratin 14. *Genes Dev.* 1994;8: 2563-73.
108. Chan Y, Anton-Lamprech LI, Yu QC, et al. A human keratin 14 «knockout»: the absence of keratin 14 leads to severe epidermolysis bullosa simplex and a function for an intermediate filament protein. *Genes Dev.* 1994;8:2574-87.
109. Peters B, Kirfel J, Büsow H, Vidal M, Magin TM. Complete cytolysis and neonatal lethality in keratin 5 knockout mice reveal its fundamental role in skin integrity and in epidermolysis bullosa simplex. *Mol Biol Cell.* 2001;12:1775-89.
110. Irvine AD, McLean WHI. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol.* 1999;140:815-28.
111. Livingston RJ, Sybert VP, Smith LT, et al. Expression of a truncated keratin 5 may contribute to severe palmoplantar hyperkeratosis in epidermolysis bullosa simplex patients. *J Invest Dermatol* 2001;116:970-4.
112. Shemanko CS, Mellerio JE, Tidman MJ, Lane EB, Eady RA. Severe palmoplantar hyperkeratosis in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex caused by a mutation in the keratin 14 gene (KRT14). *J Invest Dermatol.* 1998;111: 893-5.
113. Smith FJD, Eady RAJ, Leigh IM, et al. Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. *Nat Genet.* 1996;13:450-7.
114. Liu CG, Maercker C, Castañón MJ, Hauptmann R, Wiche G. Human plectin: organization of the gene, sequence analysis and chromosome localization (8q24). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:4278-83.
115. Charlesworth A, Gagnoux-Palacios L, Bonduelle M, Ortonne JP, De Raevé L, Meneguzzi G. Identification of a lethal form of epidermolysis bullosa simplex associated with a homozygous genetic mutation in plectin. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1344-8.
116. Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of hereditary blistering disorders. *Arch Dermatol.* 2001;137:1458-61.
117. Aberdam D, Galliano MF, Vailly J, et al. Herlitz's junctional epidermolysis bullosa is linked to mutations in the gene (LAMC2) for the gamma 2 subunit of nicein/kalinin (LAMININ-5). *Nat Genet.* 1994;6:299-304.
118. Pulkkinen L, Christiano AM, Airenne T, Haakana H, Tryggvason K, Uitto J. Mutations in the gamma 2 chain gene (LAMC2) of kalinin/laminin 5 in the junctional forms of epidermolysis bullosa. *Nat Genet.* 1994;6:293-7.
119. Vailly J, Pulkkinen L, Miquel C, et al. Identification of a homozygous one-basepair deletion in exon 14 of the LAMB3 gene in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. *J Invest Dermatol.* 1995;104:462-6.
120. Kivirikko S, McGrath AJ, Baudoin C, et al. A homozygous nonsense mutation in the $\alpha 3$ chain gene of laminin 5 (LAMA3) in lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet.* 1995;4:959-62.
121. Shumann H, Hammami-Hauasli N, Pulkkinen L, et al. Three novel homozygous point mutations and a new polymorphism in the COL17A1 gene: Relation to biological and clinical phenotypes of junctional epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1344-53.
122. McGrath JA, Gatalica B, Christiano AM, et al. Mutations in the 180 kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2) a hemidesmosomal transmembrane collagen (COL17A1) in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Nat Genet.* 1995;11:83-6.
123. McGrath JA, Pulkkinen L, Christiano AM, Leigh IM, Eady RA, Uitto J. Altered laminin 5 expression due to mutations in the gene encoding the 3 chain (LAMB3) in general-

- zed atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1995;104:467-74.
124. Jonkman MF, De Jong MC, Heeres K, et al. 180 kD bullous pemphigoid antigen (BP180) is deficient in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Clin Invest.* 1995;95:1345-52.
125. Floeth M, Bruckner-Tuderman L. Digenic junctional epidermolysis bullosa: mutations in COLA171 and LAMB3 genes. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1530-7.
126. Vidal F, Aberdam D, Miquel C, et al. Integrin $\beta 4$ mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Nat Genet.* 1995;10:229-34.
127. Ruzzi L, Gagnoux-Palacios L, Pinola M, et al. A homozygous mutation in the integrin $\alpha 6$ gene in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Clin Invest* 1997; 99:2826-31.
128. Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J. Diagnostic dilemma of «sporadic» cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol.* 1999;8:140-2.
129. Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1993;101:252-5.
130. Epstein EH Jr. Molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Science* 1992;256:799-804.
131. Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res.* 1994;287:16-22.
132. Ishiko A, Masunaga T, Ota T, Nishikawa T. Does the position of the premature termination codon in COL7A1 correlate with the clinical severity of recessive dystrophic epidermolysis bullosa? *Exp Dermatol.* 2004;13:229-33.
133. Murata R, Masunaga T, Ishiko A, Shimizu H, Nishikawa T. Differences in recurrent COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa: ethnic-specific and worldwide recurrent mutations. *Arch Dermatol Res.* 2004;295:442-7.
134. Bruckner-Tuderman L, Niemi KM, Kero M, Dchnyder UW, Reunala T. Type VII collagen is expressed but anchoring fibrils are defective in dystrophic epidermolysis bullosa inversa. *Br J Dermatol.* 1990;122:383-90.
135. Bruckner-Tuderman L, Winberg JO, Anton-Lamprech I, Schnyder UW, Gedde-Dahl T Jr. Anchoring fibrils, collagen VII, and neutral metalloproteases in recessive dystrophic epidermolysis bullosa inversa. *J Invest Dermatol.* 1992;99:550-8.
136. Hashimoto K, Eng AM. Transient bullous dermolysis of the newborn. Retention of anchoring fibril- and basal lamina-like structures in keratinocytes and evidence of collagenolysis. *J Cutan Pathol.* 1992;19:496-501.
137. Hanson SG, Fine JD, Levy ML. Three new cases of transient bullous dermolysis of the newborn. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:471-6.
138. Christiano AM, Fine JD, Uitto J. Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol.* 1997;109:811-4.
139. Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT. Congenital localized absence of the skin as a manifestation of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1992;128:1087-90.
140. Christiano AM, Bart BJ, Epstein EH Jr, Uitto J. Genetic basis of Bart's syndrome: a glycine substitution mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol.* 1996;106: 1340-2.