

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**GENETICA Y DERMATOLOGIA \***

ERNESTO MACOTELA-RUIZ †

*El hombre sano y enfermo sólo puede ser entendido a través del conocimiento de los diferentes niveles de organización de la vida. La medicina actual avanza gracias a la aplicación de los descubrimientos de las ciencias básicas tales como la genética. La dermatología se ha beneficiado de las investigaciones básicas y muy especialmente de la genética. Las genodermatosis pueden ser primarias o secundarias según el grado de jerarquización de los signos cutáneos dentro del contexto morboso global. Más del 60 por ciento de las dermatosis conocidas tienen origen hereditario y conforme se aplica el método genético a su estudio, se va comprendiendo cada vez mejor la etiopatogenia de varios grupos de enfermedades de la piel, hasta hace poco tiempo desconocida. El funcionamiento de una clínica de genodermatología dentro de un servicio de enfermedades de la piel, ha dado resultados positivos reflejados en la inclusión de la genética dentro del curriculum de la especialidad, la realización de cursos monográficos, el desarrollo de protocolos de*

\* Trabajo de ingreso a la Academia, presentado en sesión ordinaria el día 16 de julio de 1975.

† Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

*investigación, el entrenamiento de los médicos jóvenes para reconocer las genodermatosis, el consejo genético y la publicación de los hallazgos originales.*

El avance tan sorprendente y rápido de la medicina actual se debe esencialmente a la aplicación de los descubrimientos que las ciencias básicas han logrado en los últimos años. La física, la química, la bioquímica y la biología, con sus contribuciones sobre citogenética molecular y bioquímica, han ampliado los campos de estudio de la citología, la histología, la anatomía patológica y normal, la fisiología, la morfología, la embriología y han cambiado nuestros conceptos sobre ecología y las ciencias de la conducta. Estos niveles de influencia son especialmente palpables en las diferentes ramas de la genética.<sup>1</sup> Todas las disciplinas de la medicina tienen, de una u otra forma, relaciones, de gran importancia a nivel aplicativo, con las ciencias básicas como la embriología, la inmunología y éstas, a su vez, están supeditadas en relación armónica con la química, la bioquímica y los procesos derivados de los mecanismos de transmisión de los caracteres biológicos. Como puede observarse en el cuadro 1, una de las ramas de la genética formal es la genética humana, enclavada en los campos de estudio fisio-morfológicos con sus antecedentes naturales: bioquímicos y moleculares.

La comprensión del hombre, sano o enfermo, no puede imaginarse sin tener los conocimientos especiales de los diferentes niveles de organización de la vida.

### **Dermatología morfológica**

Debido a que la piel se muestra directamente al observador, sus características

morfológicas normales y patológicas fueron rápidamente descritas en el pasado. Es así como contamos con descripciones excelentes de este órgano en todas las culturas, en sus libros sagrados y de medicina. En nuestro continente existen representaciones de dermatopatías y su tratamiento en diferentes códigos como el *Libellus de Medicinabulus Indorum Herbis*<sup>2</sup> o en piezas de cerámica en las cuales también se nos informa sobre el uso de la cosmética y la representación de ciertas dermatosis.<sup>3</sup> Si bien esta circunstancia propició el establecimiento de una sólida disciplina dermatológica basada en la morfología que dio lugar a sistemas muy complejos de clasificación, también fue la causa por la cual muchos de los nuevos conocimientos no se aplicasen a la dermatología, con la excepción de algunas disciplinas morfológicas como la histología. En lo que se refiere a la terapéutica dermatológica, fuera de algunas raras excepciones, ésta continuó siendo externa y no se aplicaron los conocimientos derivados de la microbiología, la inmunología, la quimioterapia y otras ciencias. La dermatología de fines del siglo XIX y de los tres primeros decenios del XX quedó clasificada, a justo título, dentro de la patología externa de los autores clásicos.

No obstante este paisaje aislacionista de la dermatología, el mismo hecho ya mencionado de lo evidente de la piel, hizo que algunos observadores prestasen desde hace mucho tiempo una gran importancia a ciertas características normales de la piel que se repetían en individuos de la misma raza o de una misma familia. Este hecho

Cuadro 1 Jerarquía de organización

Nivel de organización	Campo de estudio	Rama de la genética
Partículas subatómicas	Física	
Átomos	Química	
Moléculas	Bioquímica	Genética molecular y bioquímica
Macromoléculas	Biología	
Organos y organelos celulares		
Núcleo		
Cromosomas		
Ribosomas		
Mitocondrias		
Retículo endoplásmico		
Plástidos y otros organelos		
Célula	Citología	
Tejido	Histología	
Órgano	Anatomía	
Organismo	Fisiología	Genética formal (Humana)
		Especial
	Morfología	Del desarrollo
		De población
	Embriología	
	Ecología	
	Paleontología	
	Ciencias de la conducta	
Taxón superior		
Biota local		
Biota terrestre		
Biota universal	Exobiología	

Fuente: Lerner, I. M., 1968.<sup>1</sup>

dio lugar a clasificaciones socioeconómico-culturales, como la de las castas de la Nueva España, en la época virreinal en México.<sup>4</sup> Sin saberlo, los representantes de su Católica Majestad estaban realizando estudios de genética de población basados en las características del tegumento (cuadro 2) de los habitantes de la Colonia.

Muchos cuadros de genodermatosis despertaron en el pasado gran interés en el público. Tal fue el caso de la familia Lam-

bert en Inglaterra, que durante tres generaciones presentó *ictiosis bystrix gravior* lo que les debió el apéndice de familia puerco espín. Más cercano a nuestro tiempo y a nuestro medio tenemos el caso de la famosa Srta. Pastrana (fig. 1) quien padeció una hipertrichosis congénita universal, lo que le valió ser presentada en varios países como la "mujer barbada mexicana". Como estos ejemplos, se encuentran una gran cantidad de casos retenidos sobre todo por escritores, pintores y escul-

Cuadro 2 Las castas en la Nueva España

Apareamiento ♂	vs	♀	Descendiente
Español peninsular		India	Mestizo o coyote
Mestizo		Española peninsular	Castizo
Castizo		Española peninsular	Español
Español peninsular		Negra	Mulato
Negro de familia blanca		Española peninsular	Salta atrás (negro)
Salta atrás		India	Chino
Chino		Mulata	Lobo
Lobo		Mulata	Gíbaro
Gíbaro		India	Albarrazado
Albarrazado		Negra	Cambujo
Cambujo		India	Zambo o Zambaigo
Negro		India	Zambo o Zambaigo
Negro		Zamba	Zambo-Prieto
Zambo		Mulata	Calpan-Mulata
Calpan-Mulata		Zamba	Tente en el aire
Tente en el aire		Mulata	No te entiendo
No te entiendo		India	Ahí te estás

Fuente: *Riva Palacio, V., 1932.*<sup>4</sup>

tores. Todos estos estudios llevaron a los dermatólogos a dar importancia a lo que en la actualidad es ya una realidad: no todo lo genético es congénito, ni todo lo congénito es genético,<sup>5</sup> estableciendo así las diferentes formas de transmisión de algunas enfermedades de la piel.

### Genodermatología

En la actualidad existe una rama muy desarrollada de la dermatología que estudia los padecimientos hereditarios que se expresan parcial o totalmente por alteraciones del tegumento.<sup>6</sup>

La genodermatología así entendida, es una disciplina involucrada con la etiopatogenia de una gran cantidad de dermatosis. Su importancia ha crecido en relación directa al trabajo en equipo del

genetista con el dermatólogo y, recientemente, como efecto de la integración de la genética en el *curriculum* de postgrado en la especialización en dermatología.

Si revisamos las clasificaciones dermatológicas propuestas por las escuelas dermatológicas hasta el tercer decenio de nuestro siglo, como las de Willan, Alibert, Bazin, Hebra, Auspitz, Brocq, podemos retener que el hecho fundamental es la morfología.

Fue Darier<sup>7</sup> quien propuso una clasificación etiológica en donde la herencia aparece como causa predisponente. Las genodermatosis en sí han sido agrupadas teniendo en cuenta el tipo de transmisión genética<sup>8</sup> o, segundas lesiones dermatológicas de mayor importancia.<sup>9</sup>

Todas las enfermedades afectan uno o más aparatos o sistemas, de tal forma que



1 Hipertrichosis universal.

la expresión patológica puede ser la de una dermatosis, como en la necrólisis epidérmica tóxica,<sup>10</sup> o la de una nefropatía, como en el lupus eritematoso sistémico. La jerarquía del daño que da lugar a las manifestaciones clínicas constituye uno de los hechos más importantes para clasificar un trastorno patológico. Siguiendo este orden de ideas Cantú Garza<sup>6</sup> propuso una clasificación que enfatiza el carácter genético de la enfermedad, por una parte, y el grado de participación del tegumento, por la otra. Se consideran genodermatosis primarias aquellas cuyo componente clinicopatológico concierne en forma primordial al órgano muco-cutáneo y geno-

Cuadro 3 Clasificación de las genodermatosis

Primarias	Autosómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>{ Dominantes</li> <li>{ Recesivas</li> </ul>
	Ligadas al sexo	
	Multifactoriales	{ Recesivas
Secundarias	Autosómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>{ Dominantes</li> <li>{ Recesivas</li> </ul>
	Ligadas al sexo	
	Multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> <li>{ Recesivas</li> </ul>
	Cromosomopatías	

dermatosis secundarias aquellas en las cuales las manifestaciones tegumentarias se asocian a manifestaciones extracutáneas jerárquicamente más importantes. Según

Cuadro 4 Clasificación de las mutaciones pigmentarias en el hombre

#### I. Albinismo óculo-cutáneo

1. Bulbo piloso tirosinasa negativo
  - a) Albinismo oculocutáneo tirosinasa negativo
  - b) Diátesis albino-hemorrágica (síndrome de Hermansky-Pudlack)
2. Bulbo piloso tirosinasa positivo
  - a) Albinismo oculocutáneo tirosinasa positivo
  - b) Síndrome de Chediak-Higashi
  - c) Microftalmia hipopigmentada (síndrome de Cross)
3. Bulbo piloso con reacción tirosinasa variable  
Albinismo óculo-cutáneo amarillo

#### II. Albinismo ocular

1. Albinismo ocular ligado al X

#### III. Albinismo cutáneo

1. Sin sordera
  - a) Piebaldismo con canicie frontal
  - b) Canicie aislada frontal (?)
  - c) Canicie aislada occipital (?)
  - d) Síndrome de Menkes
  - e) Misceláneos
2. Con sordera
  - a) Síndrome de Waardenburg
  - b) Síndrome de Ziprowski-Margolis (albinismo-hiperpigmentación-sordera)

Fuente: *Wikop, C. J., 1971.*<sup>12</sup>



2 Epidermolísis tipo Weber-Cockayne. Lesiones hiperqueratósicas.

sus características genéticas estas genodermatosis pueden ser autosómicas, ligadas al sexo y, desde luego, recesivas o dominantes; pueden ser multifactoriales o resultar de una cromosomopatía (cuadro 3).

Dentro de las genodermatosis primarias autosómicas dominantes (cuadro 4) tenemos padecimientos tales como el acné vulgar, la disqueratosis folicular de Darier, las epidermolísis ampollosas simples, distróficas y las tipo Weber Cockayne, el síndrome de los nevos basocelulares, la

*pitiriasis rubra pilaris* y otras (fig. 2). Si bien muchas de las genodermatosis de este grupo son muy frecuentes, el clínico olvida su carácter hereditario.

Las genodermatosis primarias autosómicas recesivas (cuadro 4) engloban cuadros como la acrodermatitis enteropática, el albinismo, la aplasia cutánea congénita, la epidermolísis bulosa *gravior*, el *xeroderma pigmentosum*, la eritrodermia ictiosiforme congénita tipo Brocq, y otras (fig. 3). Es obvio que este grupo contiene dermatosis muy graves y que en ocasiones son incompatibles con la vida, como la epidermolísis bulosa *gravior*. Es en estos casos en los que el consejo genético adquiere una importancia primordial.

El ejemplo más característico de genodermatosis primaria multifactorial es el de la lepra. Spickett<sup>11</sup> ha sugerido para esta enfermedad la existencia de un sistema multifactorial en el cual un gene controlaría el proceso inmunológico particular, otro estaría involucrado en el proceso fagocitario y un tercero en la actividad lisosomal de las células espumosas de Virchow, lo que en conjunto produciría variables posibilidades de infección lepro-



3 Eritrodermia ictiosiforme congénita tipo Brocq.

sa. El grado y el tipo de infección serían así dependientes de la interacción de los genotipos del parásito y del huésped. Tales factores no sólo participarían en la presentación de nuevas infecciones, sino también en la modalidad de la lepra desarrollada. Teniendo en cuenta estos datos y considerando que el genotipo del huésped permanece estable, los tipos de lepra indeterminada y dimorfa, no representarían sino diversas situaciones inmunogenéticas dependientes del genotipo de *Mycobacterium leprae* que decidiría el tipo polar de lepra del paciente.

Un grupo de genodermatosis secundarias multifactoriales estaría representado por las manifestaciones cutáneas que se asocian a la diabetes, muy especialmente la dermatopatía diabética.

De las dermatosis primarias ligadas al sexo, recesivas, se puede mencionar a la displasia ectodérmica anhidrótica y al albinismo sin sordera. Es interesante mencionar que gracias a estudios genéticos y de la fisiología de la pigmentación, sabemos que en el hombre pueden llevarse a cabo un cierto número de mutaciones que dan como resultado cuadros de albinismo variados. Existe evidencia estadística de

Cuadro 5 Algunas genodermatosis secundarias autosómicas dominantes

Entidad	Lesiones dermatológicas
Hiperlipoproteinemias tipos II, III y IV	Xantomas eruptivos, xantomas voluminosos del tendón de Aquiles, xantomas plantares, xantomas tuberosos, xantomas planos de surcos palmares
Síndrome de Gardner	Quistes cutáneos múltiples
Síndrome de Peutz-Jeghers-Touraine	Máculas melánicas de labios, mucosa bucal y dedos
Síndrome de Von Hippel Lindau	Nevos faciales múltiples (Bonnet, 1938)
Talasemia menor	Hipocromias. Ictericia

heterogenicidad en albinismo humano; se han efectuado estudios histoquímicos en bulbos pilosos cultivados en varios sustratos y estudiados con el microscopio electrónico. La enorme información obtenida ha llevado a Witkop y col.<sup>12</sup> a dar una nueva clasificación de los albinismos humanos (cuadro 4), considerando tres tipos esenciales: albinismo óculo-cutáneo, albinismo ocular y albinismo cutáneo (fig. 4). El mismo fenómeno apreciado con el estudio del albinismo se ha repetido con otros cuadros mal entendidos en el pasado, como el grupo de la epidermolisis ampollas.

En las dermatosis secundarias autosómicas dominantes (cuadro 5) tienen cupo cuadros como las hiperlipoproteinemias II, III y IV, el síndrome de Gardner, el síndrome de Peutz-Jeghers-Touraine, el síndrome de Von Hippel-Lindau y la talasemia menor. En estos síndromes las lesiones cutáneas son de intensidad variable, en general discretas, pero pueden en un momento dado orientar al diagnóstico de un cuadro clínico confuso.



4 Síndrome de Waerdenburg.

**Cuadro 6** Algunas genodermatosis secundarias autosómicas recesivas

Entidad	Lesiones dermatológicas
Síndrome de François	Xantomas nodulares de pabellones auriculares
Enfermedad de Gaucher	Pigmentación cutánea (dismicromías)
Enfermedad de Hartnup	Erupción fotosensible pelagroide
Hiperlipemias I, II y III	Xantomas eruptivos
Lipogranulomatosis de Farber	Eritema e hiperhidrosis de las muñecas
Síndrome de Refsum	Ictiosis

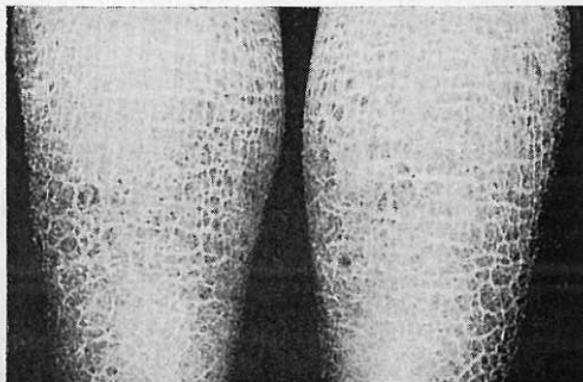
Dentro de las genodermatosis que se pueden considerar secundarias autosómicas recesivas (cuadro 6) se encuentran, entre otras, el síndrome de François o distrofia dermo-condro-corneal, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Hartnup, la enfermedad de Refsum, las hiperlipidemias I (Bürger-Grutz), II y III, la lipogranulomatosis de Farber, la pancitopenia de Fanconi y el síndrome de Refsum (fig. 5).

Las genodermatosis secundarias ligadas al cromosoma X, recesivas (cuadro 7) contienen algunos síndromes muy intere-

santes como el de Albright, Van den Bosch, Menkes, Aldrich, cuya identificación no suele ser difícil para el dermatólogo (fig. 6).

Dentro del grupo de las genodermatosis secundarias por cromosomopatía se encuentran la trisomía 21, el síndrome XYY o acné nódulo-quístico. Respecto a esta última entidad, las investigaciones de Vorhees<sup>13</sup> efectuadas en grupos de probables sujetos portadores del síndrome XYY mostraron que el acné nódulo-quístico siempre acompaña a esta entidad y que es un buen indicador cuando se trata de investigar el genotipo XYY en una comunidad dada, aparte de los signos ya sobradamente conocidos de estatura elevada, anormalidades óseas, retraso mental, conducta agresiva, que por lo demás no siempre son constantes.

Son muchas las nuevas genodermatosis que se describen conforme se estudian sistemáticamente las características genéticas de las enfermedades de la piel y grande el conocimiento del mecanismo de transmisión o de sus variedades, en las ya conocidas, por lo que resulta de gran importancia la integración rutinaria, dentro



5 Síndrome de Refsum. Lesiones de ictiosis.

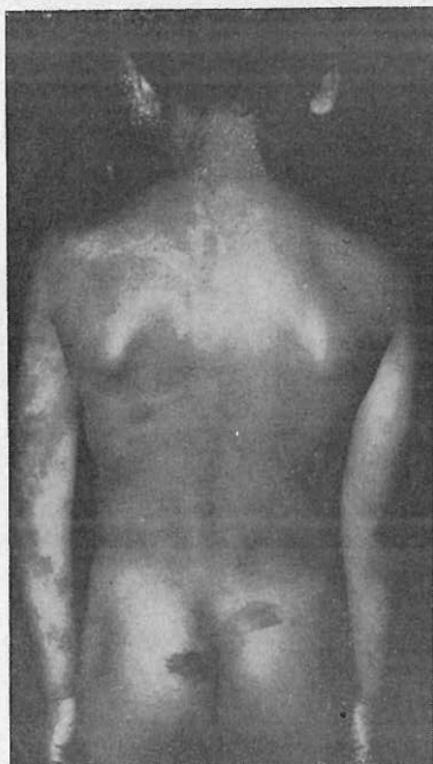
Cuadro 7 Genodermatosis secundarias recesivas ligadas al cromosoma X

Entidad	Lesiones dermatológicas
Síndrome de Albright	Pigmentaciones zoniformes
Síndrome de Van den Bosch	Acroqueratosis verruciformis. Anhidrosis
Síndrome de Menkes	Moniletrix y tricorrexia nodosa. Albinismo sin sordera
Síndrome de Aldrich	Eccema

del expediente dermatológico, de una exploración genética completa.

### Subservicio especializado

Si analizamos los padecimientos de la piel descritos hasta el presente, de 60 a 70 por ciento pertenecen a algunas de las categorías de genodermatosis que acabamos de describir brevemente. No obstante el interés prestado recientemente a estas entidades, se conoce mal la frecuencia de las mismas. Existen estudios aislados como el efectuado por Stevenson y Wells en el condado de Berkshire acerca de las ictiosis.<sup>14</sup> En este sondeo se encontró que la frecuencia para la variedad ligada al sexo fue de uno por cada 8 000 varones, mientras que la frecuencia para la variedad autosómica dominante arrojó una proporción de un caso por cada 2 700 habitantes. El grado de invalidez producido por las genodermatosis es variable y algunas son causa de limitación laboral importante. Un dato de gran importancia cuando se estudian las dermatosis medicamentosas es tener en mente que la hipersensibilidad a drogas se relaciona directamente, en muchas ocasiones con algunos genotipos, como en el caso de la isoniacida o de algunos relajantes muscu-



6 Síndrome de Albright. Lesiones hiperpigmentadas.

lares en familias sensibles a la succinilcolina.<sup>15</sup>

En nuestro servicio hemos creado una clínica de genodermatología, en colaboración con el servicio de genética del

Cuadro 8 Algunas genodermatosis secundarias por cromosomopatía

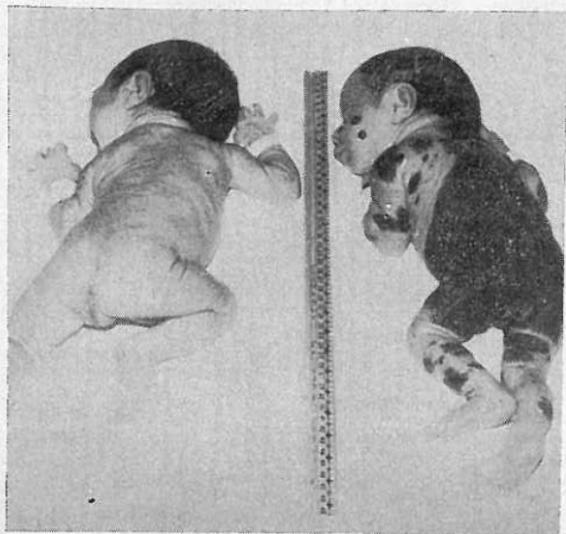
Entidad	Lesiones dermatológicas
Trisomía 21	Queilitis con fisuración, macroglosia, liquen simple, eritema fotosensible
Síndrome XYY	Acné, nódulo-quistico



7 Disqueratosis folicular de Darier. Lesiones de queratodermia.

Departamento de Investigación Científica del I.M.S.S. Independientemente de los protocolos de investigación sobre las características genéticas de algunos padecimientos como la lepra, el vitiligo y la psoriasis, hemos estudiado desde el punto de vista genético 930 familias de las cuales 440 revelaron ser portadoras de una genodermatosis; 55 de una dermatosis

sin implicación hereditaria, y finalmente 45 que tenían padecimientos hereditarios sin relación con la dermatología. Los resultados en estos pocos años han sido alentadores: la genética ha sido materia de especial interés en la enseñanza de la dermatología; la existencia de una clínica de genodermatología nos ha brindado material para ofrecer cursos monográficos; y



8 Nevo gigante en una gemela monocigótica.

la realización de algunos protocolos de investigación ha proporcionado la oportunidad de formar una disciplina cuidadosa por parte del personal médico residente. Nos ha permitido además reconocer hechos ya descritos y obtener una información de primera mano así como, a nivel aplicativo, ofrecer consejo genético. No ha sido uno de los menores beneficios el interesar a otros especialistas de adultos en los problemas hereditarios de su disciplina.

En la clínica de genodermatología se han estudiado casos interesantes por diversos motivos. Un paciente con una incapacidad laboral de varios años de duración por una queratodermia palmo-plantar resultó pertenecer<sup>15</sup> a una familia afectada de disqueratosis folicular de Darier (fig. 7) y para el cual se logró obtener su incapaciación laboral permanente. Un caso especialmente importante desde el punto de vista genético es el de discordancia de nevo celular mixto gigante en gemelos monocigotos (fig. 8) del sexo femenino. Justamente las implicaciones de monogocidad es lo que hace de trascendencia este caso, si se tiene en cuenta que los gemelos tuvieron el mismo medio intrauterino, que los factores externos no tienen impor-



9 Queratosis pilar roja de Brocq, canicie prematura y retardo mental.

tancia en el desarrollo de este tipo de tumores y que un gene autosómico dominante es el factor etiológico del nevo.<sup>16</sup>

Dentro de otros cuadros que constituyen nuevas entidades llama la atención la asociación en tres pacientes (cuadro 9) de queratosis pilar roja de Brocq, canicie prematura y retardo psicomotor.<sup>17</sup> El hecho de que el síndrome haya sido observado en tres casos esporádicos, no emparentados, sugiere una asociación fortuita del cuadro dermatológico (fig. 9); es típico y siempre llama la atención el retardo mental. Desde su presentación hemos observado cinco individuos más con este síndrome y nos llama la atención que en la extensa revisión de Butterworth<sup>18</sup> sobre características de la piel en pacientes reclusos en instituciones para enfermos mentales, no exista ninguno con estas características.

Algunas otras genodermatosis de interés han sido estudiadas parcial o totalmente en esta clínica, publicadas como nuevos síndromes porque dilucidan algún mecanismo genético en dermatosis ya conocidas.<sup>19, 20</sup>

Cuadro 9 Queratosis pilar roja de Brocq, retardo mental y canicie prematura. Casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	10 años	13 años	6 años
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino
Talla	1.38 m.	1.44 m.	1.24 m.
C.I.	72	47	40
Q.P.R.	*	*	*
Canicie	*	*	*
Retardo mental	*	*	*

La intención de esta comunicación es la de hacer ver la importancia de los aspectos genéticos en dermatología e informar sobre algunos hechos originales obtenidos a través del estudio sistemático de un grupo de pacientes en los que debe efectuarse un estudio genético cuidadoso, así como insistir sobre la importancia de la inclusión de la genética en el *curriculum* de la especialidad.

El doctor Ernesto Macotela Ruiz estudió en la Facultad de Medicina en la U.N.A.M. y recibió su título profesional en junio de 1956 después de presentar una tesis sobre "Tratamiento de la moniliasis bucal con nistatin". Desde los últimos años de la carrera se orientó por la especialidad de la dermatología y recibió la influencia tanto del doctor Fernando Latapí en el Hospital General de México, como del doctor Antonio González Ochoa en el servicio de micología en el Instituto de Enfermedades Tropicales. Muy poco después de obtener su título de médico partió al extranjero y pasó primeramente un año en el servicio de dermatología del doctor Carlos Jiménez Díaz en Madrid, España; posteriormente se trasladó a París en donde durante tres años asistió al célebre servicio de dermatología del Hospital de San Luis, bajo la dirección de Roberto Degos; obtuvo en esa forma el certificado de estudios especiales de dermatovenerología. Más tarde durante dos años estuvo como investigador asociado de tiempo completo en el Instituto Pasteur, en el servicio de micología, trabajando al lado de un conocido especialista el doctor François Mariat que ulteriormente se hizo un fiel amigo de México y ha recibido varios estudiantes mexicanos. Finalmente invirtió todavía dos años en la Universidad de California, en Los Angeles, estudiando la especialidad con el profesor D. H. Sternberg.

A su regreso al país entró al Instituto Mexicano del Seguro Social y fue designado desde el principio jefe del servicio de Dermatología y Micología del Hospital General del Centro Médico Nacional en donde ha desarrollado una labor sumamente fructífera tanto desde el pun-

to de vista asistencial como de investigación y de docencia. Se han montado en su laboratorio técnicas de micología médica avanzadas, ha realizado estudios de inmunología de la piel y ha formado una unidad para el estudio completo, en que colaboran anatomopatólogos, clínicos, micólogos, inmunólogos, genetistas y especialistas en cirugía reconstructiva, unidad modelo que sirve no sólo para atender enfermos sino para la educación de los nuevos especialistas.

El doctor Macotela Ruiz es profesor en la U.N.A.M. de pregrado y de postgrado de dermatomicrología y ha publicado medio centenar de trabajos originales. Pertenecce a varias asociaciones de especialistas de México y de otros países de América y Europa.

#### REFERENCIAS

1. Lerner, M. I.: *Life, Heredity, evolution and society*. San Francisco, W. H. Freeman and Co. 1968, p. 7.
2. Cruz, Martín de la: *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*. Instituto Mexicano del Seguro Social. Roma (Ed.). Edindustria Editoriale S.p.A. 1964.
3. Vêrut, D. D.: *Precolombian dermatology and cosmetology in Mexico*. Schering Co. (Ed). Milán, Amilcare Pizzi, S.p.A. 1973.
4. Riva Palacio, V.: *México a través de los siglos*. México, Edit. Porrúa, 1932.
5. González Ramos, M.: *El diagnóstico genético. El consejo genético en la práctica clínica*. Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México (Eds.). México, Impresora Formal, S. A. 1972, p. 19.
6. Cantú-Garza, J. M.: *Genodermatología*. Anuario de Actualización en Medicina. Fascículo 7 Dermatología. Primera Parte. Instituto Mexicano del Seguro Social (Eds.). México, Talleres Gráficos de la Nación, 1971, vol. 3, p. 29.
7. Darier, J.; Civatte, A.; Flandin, C. y Tzanck, A.: *Les classifications dermatologiques. Nouvelle pratique dermatologique*. Paris, Masson et Cie. 1936, vol. 1, p. 7.
8. Touraine, A.: *L'heredité en médecine*. Paris, Masson et Cie. 1955.
9. Butterworth, T. y Strean, L. P.: *Clinical dermatology*. Baltimore, The Williams & Wilkin Co. 1962.
10. Macotela-Ruiz, E.; González-Mendoza, A. y Fraga-Mouret, A.: *El síndrome de Brocq-Lyell. Necrolisis epidérmica tóxica*. Med. Cutánea. 5:453, 1966.
11. Cochrane, R. G. y Davey, T. F.: *Genetic mechanisms in leprosy. Leprosy in theory and practice*. 2a. ed. Bristol, John Wright & Sons Ltd. 1964, p. 98.

12. Bergsma, D.; McKusick, V. A. y Hambrick, G. W.: *Classification of albinism in man*. The Third Conference on Birth Defects. Part XII. Skin. Hair and Nails. National Foundation (Eds.). Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1972, p. 13.
13. Bergsma, D.; McKusick, V. A. y Hambrick, G. W.: *The XYY syndrome in prisoners and outpatients with cystic acne*. The Third Conference on Birth Defects. Part XII. Skin. Hair and Nails. National Foundation (Eds.). Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1972, p. 186.
14. Stevenson, A. C. y Wells, R. S.: *Some genetic aspects in dermatology*. (En prensa.)
15. Cantú-Garza, J. M. y Macotela-Ruiz, E.: *Disqueratosis follicular, enfermedad de Darier. A propósito de una familia*. Arch. Invest. Med. 1:259, 1970.
16. Cantú, J. M.; Urrusti, J.; Hernández, A.; Castillo, V. del y Macotela-Ruiz, E.: *Discordance for giant pigmented nevi in Monozygotic twins*. Ann. Genet. 16:289, 1973.
17. Macotela-Ruiz, E. y Cantú-Garza, J. M.: *Queratosis pilar roja atrofiante de Brocq, retardo mental y canicie prematura*. Mem. 1er. Simposio de Dermatología Pediátrica. I.M.A.N. México, 1973. (En prensa.)
18. Bergsma, D.; McKusick, V. y Hambrick, G. W.: *Dermatologic disorders in institutionalized mental defectives*. The Third Conference on Birth Defects. Part XII. Skin. Hair and Nails. National Foundation (Eds.). Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1972, p. 178.
19. Cantú, J. M.; Ruiz Barquín, E.; Jiménez, M.; Castillo, L. y Macotela-Ruiz, E.: *Autosomal dominante inheritance in adiposis dolorosa (Dercum's disease)*. Humangenetik. 18:89, 1973.
20. Cantú, J. M.; Hernández, H.; Larracilla, J.; Trejo, A. y Macotela-Ruiz, E.: *A new X-linked recessive disorder with dwarfism, cerebral atrophy and generalized hyperkeratosis follicularis*. J. Ped. 84:564, 1974.

## COMENTARIO OFICIAL

MARIO GONZÁLEZ RAMOS \*

Víctor A. McKusick ha expresado: "Los problemas genéticos comprenden la mayoría de los aspectos fundamentales de la biología y nosotros estaríamos descuidando nuestras responsabilidades científicas si, olvidándonos del precepto y ejemplo de Garrod y otros, no tomamos cada oportunidad para aprender, a partir de las raras anomalías que vemos en la práctica diaria, acerca del hombre y la vida en general. Para mí y creo que para muchos, lo más atractivo de la genética médica está en su amplitud, que nos obliga a familiarizarnos con todas las ramas de la medicina clínica y con todas las ramas de las ciencias básicas".

En el trabajo que comentamos, las palabras anteriores alcanzan su más justo valor puesto que nos permite considerar, aunque sea brevemente, una importante rama de la genética médica, las genodermatosis.

Existen en genética clínica tres principios básicos, mismos que lógicamente son válidos en la clínica dermatológica, cuando ésta trata con alteraciones de índole genética. Estos principios son: pleiotropismo, heterogeneidad y variabilidad.

El pleiotropismo se refiere a las manifestaciones múltiples de un gen mutante, de un cromosoma mutante, de un teratógeno o del factor poligénico que interviene en la herencia multifactorial. Este efecto pleiotrópico a veces es tan amplio como el que se observa en el síndrome Leopard, acrónimo derivado de:

- L (Lentiginos)
- E (Cambios electrocardiográficos)
- O (Hipertelorismo ocular)
- P (Alteraciones de la pulmonar)
- A (Anomalías genitales)
- R (Retardo en el crecimiento)
- D (Sordera)

O puede estar reducido a dos manifestaciones como sucede en el síndrome de Peutz-Jeg-

\* Académico numerario.

hers en que existen manchas melánicas en los labios, dígitos y mucosas, además de poliposis intestinal. Si recordamos que en clínica ningún signo o síntoma es obligatorio, entenderemos cómo muchas veces en este padecimiento la única manifestación puede ser la presencia de manchas del pigmento melánico sin que necesariamente exista poliposis intestinal. Lo contrario también puede ser cierto. Por lo tanto creemos que dentro del concierto de signos y síntomas de los diferentes padecimientos genéticos, no se puede jerarquizar y por lo mismo no consideramos aceptable del trabajo que comentamos, la clasificación que se hace de las genodermatosis, misma en la que se enfatiza el carácter genético de la enfermedad por una parte y el grado de participación del tegumento por la otra, para acabar catalogándolas en primarias y secundarias.

Cuando se habla de genodermatosis se debe retener el concepto clásico que nos explica la variabilidad de un caso a otro y nos confirma el viejo aforismo médico de que "en clínica no vemos enfermedades sino enfermos".

El segundo principio básico es la heterogeneidad que en genética clínica es la regla más que la excepción. Un magnífico ejemplo es el albinismo, del cual se conocen hasta ahora dos variedades, tirosinasa positivo y tirosinasa negativo. En la práctica el conocimiento de este hecho resulta de primordial importancia cuando se pretende dar el consejo genético, ya que ambas formas de albinismo universal se heredan con carácter autosómico recesivo; pero puesto que cada una es causada por diferentes genes, los hijos de la pareja de albinos en que uno es tirosinasa positivo y el otro tirosinasa negativo, no heredarán la alteración.

Otro ejemplo, por demás interesante en el campo de las genodermatosis, es el de la epidermolisis bullosa, de la cual están debidamente catalogadas las ocho formas que en seguida se enumeran:

1. Epidermolisis bullosa distrófica, heredable con carácter autosómico dominante.
2. Epidermolisis bullosa distrófica neurotrópica (con sordera congénita), de herencia autosómica recesiva.
3. Epidermolisis bullosa distrófica, que se hereda también con carácter autosómico recesivo.

4. Epidermolisis bullosa letalis (herencia autosómica recesiva).
5. Epidermolisis bullosa de las manos y pies (tipo Weber-Cockayne), de herencia autosómica dominante.
6. Epidermolisis bullosa simplex. Tipo Koebner (herencia autosómica dominante).
7. Epidermolisis bullosa simplex tipo Ogna (herencia autosómica dominante).
8. Epidermolisis bullosa con ausencia congénita de segmentos de piel y con deformidad de las uñas (herencia autosómica dominante).

En resumen, la heterogeneidad genética nos explica que fenotipos más o menos iguales, presenten importantes diferencias clínicas y se originen lógicamente de genotipos diferentes.

El *pleiotropismo* y la *heterogeneidad* conducen a la *variabilidad*, pero considerando ésta como el tercer principio antes señalado, podemos representarla por el grado de expresión de las características de un gen a condición de que se tome en cuenta que éste no actúa en el vacío, sino en el concierto de factores ambientales y genéticos. Efectivamente el efecto del gen no es un "fenómeno de todo o nada" sino que está condicionado por factores ambientales y por el resto del genoma. Un solo ejemplo nos serviría para reafirmar lo que se acaba de expresar: en la epiloia (enfermedad de Bourneville o esclerosis tuberosa), existe como manifestación del gen autosómico dominante que la condiciona: epilepsia, adenoma facial sebáceo, retardo mental y esclerosis tuberosa, amén de manchas hipocrómicas de tamaño variable e irregularmente repartidas (facomatosis). En el niño hacemos el diagnóstico por la presencia del adenoma facial sebáceo que se inicia, por los estados convulsivos, por las manchas hipocrómicas y por la conducta agresiva. El deterioro mental vendrá con el tiempo y la esclerosis tuberosa (calcificaciones intracerebrales), se presentará aún más tardíamente.

Tal como señala el doctor Macotela-Ruiz, los padecimientos de origen genético se agrupan, en la actualidad, en los debidos a herencia monofactorial, los que obedecen a herencia multifactorial y los causados por aberraciones cromosómicas; tentativamente podríamos in-

cluir también muchos de los casos llamados esporádicos. En ejemplos anteriores, citados en este comentario, nos hemos referido a casos de herencia monofactorial, por lo que en seguida consideraremos algunos relacionados con la herencia multifactorial; señalemos que en este tipo de herencia, un factor poligénico interacciona con factores ambientales; que cuando éstos obran durante la vida intrauterina dan lugar a malformaciones congénitas y cuando actúan a lo largo de la vida, condicionan una predisposición genética, las diátesis, de la clínica de antaño.

En dermatología se pueden citar dos ejemplos típicos debidos a este tipo de herencia: el color de la piel y el acné vulgaris; el primero congénito, el segundo adquirido en el curso de la vida. Este último a nuestro juicio llena las siguientes características para incluirlo en este grupo: *a*) su alta frecuencia; *b*) su concentración familiar; *c*) el hecho de que afecta más a un sexo; *d*) y el hecho de estar condicionado por factores ambientales que van desde el catamenio y la ingestión de determinados alimentos, hasta diferentes formas de *stress* inespecífico.

Però dentro de este mismo grupo, herencia multifactorial, conviene hacer algunas consideraciones en relación con la lepra. En el trabajo se menciona lo referido por Spickett; sin embargo, existe un aspecto interesante relacionado con el antígeno Australia que trata de explicar la predisposición genética para la lepra. En 1965 Blumberg descubre el antígeno Australia Au. En 1973, Boone encuentra que éste segrega en familias como si se tratara de un factor autosómico recesivo. Ceppellini señala la posible existencia de un gen Au 1 que en homocigosis (Au 1/Au 1), daría mayor susceptibilidad para algunas enfermedades. En la lepra, esto podría constituir "la predisposición genética". El factor ambiental en este caso sería *Mycobacterium leprae*.

Personas expuestas a *M. leprae* pueden no enfermar o bien adquirir cualquiera de las formas clínicas de la enfermedad entre las que destacan: la lepra lepromatosa, más crónica, más extensa, más difícil de tratar y la lepra tuberculoide. Así se ha señalado un incremento en la frecuencia de Au en la lepromatosa pero no en la forma tuberculoide y esto hace pensar

que Au 1/Au 1 (homocigosis) da mayor propensión para desarrollar una infección persistente.

### El grupo con afinidad Au<sup>9</sup>

Las enfermedades con afinidad Au pueden dar alteraciones del mecanismo inmunológico (leucemia linfocítica, mongolismo, lepra lepromatosa, hepatomas, enfermedad renal crónica). Cuando el gen Au 1 está en doble dosis da una susceptibilidad y se hereda con carácter autosómico recesivo. Los genotipos alternos (heterocigotos o negativos), no tienen esa susceptibilidad: el gen Au 1 en homocigosis (Au 1/Au 1) condiciona así una desventaja selectiva.

*Polimorfismo genético.* Este quedaría balanceado por el diferente comportamiento, *survival values*, del homocigoto para diferentes enfermedades. Para la hepatitis, el homocigoto Au 1/Au 1 estaría en ventaja y la ubicuidad del agente en muchos países tropicales mantendría la alta frecuencia del gen. Para *Mycobacterium leprae* y posiblemente para otros agentes infecciosos, el homocigoto Au 1/Au 1 estaría en desventaja, porque la infección persistente produciría una enfermedad más seria, que inclusive sería capaz de afectar el índice de reproducción de los afectados.

*Aberraciones cromosómicas.* El doctor Macotela ha citado la interesante observación de Voorkees, de la frecuencia del acné nodular quístico en los individuos XYY. Dentro del mismo grupo de alteraciones cromosómicas ha incluido el síndrome de Bloom. Al respecto conviene señalar que este síndrome se hereda con carácter autosómico recesivo, desde el punto de vista fenotípico se trata de un enanismo con cambios tegumentarios en los que destaca una fotosensibilidad que conduce a un *rash* característico y presenta etnicidad (su frecuencia es mucho mayor entre los israelitas), fenómeno que por otra parte no es raro en genética clínica. Pero lo que es más importante es que el síndrome de Bloom al igual que la pancitopenia de Fanconi y el síndrome de Mme. Louis Barr conduce a "inestabilidad cromosómica" y ésta puede representar el mecanismo básico para una predisposición cancerosa. En efecto, de acuerdo con Lynch parece ser que

los portadores heterocigotos del síndrome de Bloom muestran una disposición poligénica para los tumores malignos.

Finalmente unas cuantas palabras en relación con la importancia del consejo genético en el terreno práctico de la clínica dermatológica, y para lo cual utilizaremos un solo ejemplo, el del nevus sebáceo o nevus lineal de Jadassohn. Este síndrome se debe probablemente a una neomutación, por lo tanto, la probabilidad de repetición es no mayor de 1 por ciento. Pero si recordamos que el "Consejero en genética" no debe ser el simple informador de un riesgo probabilístico, habrá que explicar a los padres, cuál va a ser la evolución del caso. El problema del nevus sebáceo de Jadassohn, está no solamente en la anomalía presente en el tegumento de la cara, sino que más pronto o más tarde (generalmente en

unos cuantos días), el afectado empezará a convulsionar; con el tiempo habrá deterioro cerebral y al correr de los años se habrán de presentar alteraciones importantes en el tamaño y simetría de las extremidades. El nevus sebáceo de Jadassohn es un síndrome neurocutáneo, de ahí su pronóstico tan serio que debe ser conocido oportunamente por los padres. Creemos firmemente que todo riesgo deberá evaluarse en relación con la carga que presupone tal o cual alteración genética.

No olvidemos como ya lo hemos expresado en otra ocasión que el Consejero en Genética no debe ser un simple informador, porque el Consejo Genético es Arte y Ciencia. Arte derivado del estudio y de la experiencia para enfrentarse ante el dolor humano; ciencia que da la base sólida para cumplir como médico ante esa confrontación.