

GENODERMATOSIS

Dr. J. PIÑOL AGUADE *

INTRODUCCION

LA genética humana es actualmente una disciplina en plena estructuración a la que el hombre apenas se ha asomado. Es por ello que aún concretando este trabajo a su estudio en una sola especialidad de la Medicina, resulta muy difícil resumir lo que todavía es una nebulosa, y en la inmensa mayoría de los casos debemos limitarnos a la constatación de sus aspectos morfológicos. Las controversias acerca del mecanismo de formación y las modalidades de transmisión surgen a cada instante cuando nos dedicamos a estudiar lo que se denominan *genodermatosis*.

¿Qué son las *genodermatosis*? Son enfermedades o malformaciones cutáneas causadas por unidades patológicas de herencia, lo que se llaman *genes mutados*. El concepto moderno del *gen* o *cistron* es algo diferente del que venía hasta ahora aceptándose. Más que un elemento portador inmutable de determinadas características transmisibles se intenta hoy en día presentarlo como una substancia catalizadora relacionada o equivalen-

te a los enzimas, que actuaría inhibiendo, acelerando o controlando las múltiples reacciones bioquímicas que ocurren durante el desarrollo y vida adulta de todo ser vivo. Estas enzimas o substancias similares estarían presentes en las células sexuales, y sus modificaciones serían las que darían lugar no sólo a alteraciones estructurales del embrión, sino también a trastornos en el mecanismo normal de alguna o algunas funciones metabólicas del adulto. Se sabe actualmente que estas modificaciones enzimáticas son debidas en realidad a alteraciones de las macromoléculas del ácido desoxirribonucleico, que es el componente principal del núcleo celular, concretamente de la parte del núcleo de las células constituidas por los cromosomas. Este compuesto químico, altamente organizado, con gran capacidad de polimerización y duplicación, sería el factor normativo en la síntesis de todas las proteínas y enzimas embrionarios, de forma que cualquier modificación en la secuencia de la serie de procesos bioquímicos que constituyen el conjunto del desarrollo del ser normal estaría

* Profesor Adjunto en la Escuela Profesional de Dermatología de la Facultad de Medicina de Barcelona, profesor Dr. X. VILANOVA.
Conferencia pronunciada en el Cursillo de Dermatología para Pediatras.

ya presente, o, mejor dicho, condicionada por uno o algunos de los eslabones de las largas cadenas de los ácidos nucleicos del óvulo o del espermatozoide.

Es por ello que en esta etapa actual *fisiológica* o, mejor dicho, *bioquímica* de la genética se acepta ya la posibilidad de que un gen único pueda dar lugar a efectos teratógenos múltiples, y no solamente limitados a una capa germinal, determinada, como, por ejemplo, el ectodermo, sino extendidos incluso a tejidos de diverso origen o situación. En algunos casos este *pleiotropismo*, o sea interferencia en la estructuración o fisiologismo de órganos diversos, tiene una posible explicación. Tal sucede, por ejemplo, en la *enfermedad de Wilson*, en la que tanto la degeneración que sufren los núcleos lenticulares del cerebro como la de las células hepáticas, se deben al parecer a una única alteración del metabolismo del cobre. En otros casos, como las porfirias, lipidosis y otras genodermatosis dismetabólicas, puede suponerse un mecanismo enzimático parecido. Incluso en otros síndromes congénitos puede también ser lógica una enzimopatía, como es el caso del *síndrome de Aldrich*, enfermedad infantil, familiar y mortal, en la que se presentan una especial susceptibilidad frente a infecciones cutáneas y otitis junto a eczema y púrpura trombopénica. En este caso cabría explicar estos trastornos, pongamos por ejemplo,

en una alteración en la síntesis de determinadas proteínas inmunizantes. Sin embargo, en otros tipos de displasia o distrofia es muy difícil condensar las múltiples anomalías halladas en una única enzimopatía embrionaria, o sea pretérita, y mucho menos en una actual del organismo adulto.

Un extraordinario avance en el conocimiento de estos problemas de genética lo ha constituido el estudio del comportamiento de los cromosomas y la investigación de la cromatina sexual. El examen de las mitosis en cultivos de sangre, médula ósea y de fibroblastos de la dermis, previamente tratados con soluciones de colchicina y más tarde con agua destilada o soluciones hipotónicas, permite el estudio de la morfología de los cromosomas, como ha sido publicado repetidas veces por diversos autores. Ustedes saben mucho mejor que nosotros que determinadas anomalías en el número de cromosomas *autosómicos*, es decir, no sexuales, pueden dar lugar al mongolismo, otras trisomías a defectos del tabique ventricular, persistencia del conducto de Botal, labio leporino, etc. La investigación cromosómica está hoy en día en pleno desarrollo, y son numerosos los artículos que nos hablan de las monosomías, trisomías, translocaciones y mosaicos cromosómicos que poco a poco van identificándose. Por lo que respecta a las genodermatosis, a excepción de algunos casos de *síndrome de*

Stürge-Weber, no conocemos otros datos acerca de este tipo de investigación.

Por otro lado, el examen de los corpúsculos de cromatina sexual en la piel o en las células de la mucosa bucal, han ayudado a demostrar que en determinados casos de displasias congénitas existen alteraciones de los cromosomas sexuales o *heterocromosomas*, los denominados cromosomas X e Y. No voy a insistirles en lo que ustedes leerán a cada momento en revistas acerca del síndrome de Klinefelter y el síndrome de Bonnevie-Ulrich-Turner, que caen completamente por fuera de nuestra especialidad.

Es, por tanto, previsible que dentro de poco tiempo surjan nuevos descubrimientos que contribuyan a aclarar nuestros conocimientos sobre la patogenia de las genodermatosis, pero en los momentos presentes sería muy prematuro establecer una clasificación bioquímico-genética de estas afecciones, y mucho menos podemos intentarlas desde el punto de vista cromosómico. Debemos, pues, limitarnos a seguir las pautas clásicas ordenándolas según las alteraciones morfológicas predominantes. Como que la cifra de genodermatosis se acerca al millar y las posibles combinaciones de las mismas son incontables, vamos a presentar solamente ejemplos de algunas de ellas. Nos referiremos, en primer lugar, a malformaciones que afecten a la totalidad de la piel, y, en segundo, a procesos congé-

nitos que modifiquen algunas de sus funciones o elementos principales.

FISTULAS CONGENITAS

En el reconocimiento médico del niño recién nacido, se descartan con relativa facilidad las grandes anomalías congénitas. Algunas de ellas son incompatibles con la vida; otras son muy aparentes desde el punto de vista morfológico, y finalmente las restantes se ponen en evidencia prontamente por los trastornos funcionales que ocasionan. Sin embargo, existen malformaciones casi inaparentes que sólo pueden encontrarse si se buscan sistemáticamente con conocimiento previo de su posible situación. Nos referimos a las *fistulas congénitas*.

En esta clase de lesiones la embriopatía es mínima. El organismo ha quedado totalmente estructurado, y sólo un trayecto, que a veces es sólo de unos pocos milímetros, es anormal. Veamos cuáles son las localizaciones preferidas de estos procesos.

Las más frecuentes son acaso las *fistulas preauriculares*. Estos trayectos son visibles ya desde el nacimiento en forma de orificios puntiformes, que se sitúan generalmente por delante del hélix ascendente o en su raíz, pero que pueden encontrarse también en otros puntos vecinos, tales como en la región parotídea, por delante del trago o del lóbulo de la oreja o a lo largo del borde anterior del esterno-cleido-

mastoideo o en el polo inferior parotídeo, muchas veces en el fondo de un pequeño repliegue de piel. Estas fístulas congénitas y hereditarias, debidas posiblemente a defectos de soldadura del primer arco branquial, pasan desapercibidas en la mayor parte de casos hasta los 6-7-8 años, en que acostumbran a manifestarse, dando lugar a lo que se ha denominado *síndrome fistulocutáneo preauricular*. Hay una secreción purulenta y fétida del con-

Trayectos fistulosos parecidos pueden hallarse también en el niño en el dorso de nariz, con o sin relación con quistes epidérmicos, en la raíz del tabique, en labios, en el cuello formando los muy conocidos trayectos del conducto tireogloso, en ombligo por persistencia del uraco, en rafe perianal, o bien, lo que es más importante, en la piel situada a lo largo de toda la columna vertebral, desde el occipital al sacro, en donde pueden comuni-



Figura 1

ducto, presentación de abscesos repetidos, eczema microbiano o impetiginación y ulceración del trayecto, que en la mayor parte de los casos se toma por una escrofuloderma (fig. 1).

Una vez sospechada la fístula el diagnóstico es fácil, puesto que con el estilote o inyección de contraste puede seguirse la fístula, que llega generalmente a hélix, pero puede también abrirse en otros puntos, incluso en oído medio.

car con el sistema nervioso central por la cola de caballo, medula o incluso cerebro, ya directamente o bien por intermedio de quistes dermoides. Estas fístulas congénitas son interesantes para ustedes, puesto que pueden dar lugar a abscesos cerebrales o medulares, a meningitis, compresiones, etc. Es, por tanto, importante una revisión sistemática de la piel de esta región en el recién nacido. El diagnóstico se verá facilitado muchas veces

por la presencia en la desembocadura cutánea de las fístulas de una pequeña depresión rodeada por unos cuantos pelos, o bien por una zona hiperpigmentada, por una telangiectasia o por una pequeña formación lipomatosa.

En otras ocasiones el defecto de fusión no da lugar a fístulas, sino a zonas de aspecto cicatricial o pequeñas ulceraciones congénitas (*defecto congénito de la piel*), situadas generalmente en cuero cabelludo, que pueden asociarse a otras displasias. Recientemente hemos visto un caso en una niña con persistencia del conducto de Botal. Pueden localizarse en otros puntos del cuerpo, en donde presentan el mismo aspecto cicatricial con ausencia de panículo adiposo, pero esto es ya más excepcional. Se cree que son debidas a una detención en el desarrollo de la piel. Es interesante su diagnóstico, porque en otros casos puede también presentarse una meningitis, que, según se dice, es mortal en un 20 % de enfermos.

Acabamos de ver que los defectos de soldadura de la piel pueden dar lugar a sintomatología de órganos internos. La inversa puede también suceder. Todos ustedes saben que la espina bífida y otras malformaciones de columna vertebral se diagnostican muchas veces a través de la *hipertriosis localizada*, que se presenta generalmente en la región lumbo-sacra. Cuando es muy acusada se la conoce con

el gráfico nombre de «cola de fauno». Esta hipertriosis puede localizarse igualmente a nivel de columna torácica o cervical. Pues bien, en bastantes casos no solamente nos permite sospechar una malformación vertebral más o menos acusada, sino que nos sirve para el diagnóstico de una grave alteración neurológica, la denominada *diastematomielia*.

Esta neuropatía, como ustedes saben, consiste en una duplicación o hendidura de la medula, a través de la cual pasa una banda fibrosa o bien un resto del arco vertebral. En el curso del crecimiento del niño la medula ósea no se alarga en la misma proporción que la columna vertebral, y ello produce un estiramiento hacia arriba de esta formación nerviosa, que la desplaza hasta un nivel situado aproximadamente unas dos vértebras por encima de su posición inicial. Ello produce un traumatismo, una cortadura de la medula, que da lugar a alteraciones neurológicas irreversibles. El niño sufre pérdida de fuerzas de las extremidades inferiores, tiene fallos en la marcha y, finalmente, puede llegar a la parésia o parálisis, o bien en casos de que esté situada la lesión en región cervicodorsal, puede sobrevenir hidrocefalo, ceguera, etc.

Todo ello lo evita un diagnóstico precoz mediante radiografía, tomografías y mielografía, y el tratamiento quirúrgico permite solucionar este problema. Las fístulas

congénitas de esta región, así como los lipomas, nevus telangiectásicos pigmentaciones y pequeñas hendiduras, pueden ser también manifestaciones cutáneas de esta misma displasia medular.

En otra ocasiones las malformaciones de medula o de columna vertebral dan lugar a sintomatología cutánea situada a mayor distancia. En ocasiones son *dermatosis lineares* de extremidades inferiores; otras, úlceras tróficas en planta de los pies; en ocasiones, *tilosis inexplicables*, y, finalmente, en algunos casos es una *hiperhidrosis de plantas* anormalmente acusada al síntoma orientador. Pero no son siempre los pies en donde se manifiesta la sintomatología de estos trastornos nerviosos, ya que en ocasiones existen ulceraciones de las piernas que dependen de este tipo de malformaciones. Tal es el caso de la denominada *úlcera espondilolistésica de Martorell*, que no es más que una úlcera de la pierna, unilateral y a veces concomitante con lesiones de planta del pie, que está condicionada por el trastorno neurológico que produce el deslizamiento de una vértebra lumbar sobre la inferior o sobre el sacro con basculación de este último, o bien por una hipoplasia o anomalía medular concomitante con esta disrafia vertebral. Ayuda al diagnóstico de este tipo de úlcera los antecedentes de ligera atrofia de la pierna afecta, pie excavado y ausencia de alteraciones vasculares.

Como pueden ver, hay disrafias medulares o vertebrales que pueden tener repercusión en la piel. No son solamente estas que hemos citado, puesto que existen otras incluso viscerales que algunas veces dan manifestaciones cutáneas. Un buen ejemplo de ella son las *hernias diafragmáticas* congénitas. Cuando ustedes diagnostiquen una de ellas, además de otras advertencias pueden indicarles que en la edad adulta una de las posibles complicaciones es la flebotrombosis a repetición por la anemia hipocroma a que da lugar la hernia y síndrome postrombótico cutáneo subsiguiente. La asociación de estos síntomas forma parte del *síndrome de Lian-Siquier-Welty*.

ALTERACIONES DE LA QUERATOGENESIS

Así como en las afecciones descritas anteriormente era la totalidad de la piel la que participaba en el trastorno, existen otras que sólo parte de la misma está interesada. Entre las más frecuentes están las alteraciones congénitas de la queratinización o *queratosis congénitas*.

Si partimos de la base de que no existe una queratina única, sino diversas queratinas, con propiedades físicas y químicas diferentes, tales como la de las uñas, la de los pelos o las de variadas regiones de la piel del cuerpo, comprenderemos fácilmente que las alteraciones de la queratogénesis puedan manifestar-

se también de formas diversas. En algunos casos el trastorno es universal, afectándose la totalidad del epitelio cutáneo y sus anejos ungueales y pilosos. En otros se ve limitado a palmas y plantas, o regiones de roce o fricción. Finalmente, en otras afecciones el trastorno es tan profundo que afecta a epitelios normalmente no queratinizados, tales como las mucosas o la córnea.

Desde el punto de vista clínico se distinguen una serie de afecciones que presentan alteraciones diversas de la queratogénesis, y que han recibido nombres según su extensión, localizaciones o asociaciones con otras displasias. En la actualidad se tiende a unificar muchos de estos procesos, tales como la *ictiosis*, la *eritrodermia ictiosiforme congénita* y muchas *queratodermias*, considerándolas como variantes de la expresividad y localización de un solo gen. Es por ello que las estudiaremos más bien como agrupaciones sindrómicas que como cuadros clínicos, puesto que cada día van describiéndose más formas de transición entre cada uno de ellos.

Lo que a nuestro entender puede interesarnos más a ustedes son los siguientes:

a) *Las ictiosis*. — Como ustedes saben, la ictiosis es una dermatosis de presentación relativamente frecuente, caracterizada por una sequedad excesiva de la piel y

la producción incesante de escamas más o menos adherentes (fig. 2). Se han distinguido dos variedades: la *ictiosis vulgar*, que no afecta a pliegues, y la *ictiosis congénita*, que se acompaña de eritrodermia, o sea enrojecimiento de la piel, e interesa los puntos de flexión. Sin embargo, tal como les he indicado anteriormente, la tendencia actual es a considerarlas como simples variantes de un mismo proceso.

Estas afecciones pueden presentarse ante el pediatra bajo diferentes aspectos. Uno de los más interesantes es acaso el de la *ictiosis fetal*, *ictiosis congénita* o *ictiosis grave*. En estos casos el niño nace recubierto por una verdadera costra de escamas gruesas hasta de un centímetro de espesor, y adoptando una posición típica con los miembros en flexión. Hay ectropion, procidencia de labios, graves trastornos en los orificios naturales y una alteración del estado general que lleva a la muerte en pocos días. La ictiosis fetal puede adoptar también un aspecto ampolloso, en el que, además de zonas hiperqueratósicas y eritrodérmicas, aparece una denudación de grandes superficies y formación de grandes ampollas. Tiene interés el conocimiento de esta variedad, que es excepcional para establecer el diagnóstico diferencial con la llamada *epidermolisis ampollosa letal de Herlitz*, en la que sólo se presentan ampollas y grandes superficies denudadas, sin componente eritro-

dérmico ni hiperqueratósico. Como que se han comunicado casos de curación de ictiosis fetales con los corticoides, debemos tener en cuenta este dato al sentar el pronóstico y determinar el tratamiento.

El tipo de herencia en la ictiosis congénita grave es el recesivo. Una

para ustedes es la modalidad que se describe con el nombre de *niños colodion* (*collodion babies*). El niño nace con la piel recubierta por una película parecida al colodion, que persiste más o menos tiempo, a veces solamente días o semanas, otras durante varios meses. Al eliminar-



Figura 2

norma que casi siempre es cierta en genética es que precisamente los caracteres recesivos son mucho más graves que aquellos que se transmiten de forma dominante.

La ictiosis del recién nacido puede adoptar caracteres mucho menos graves que los que acabamos de describir. Una de ellas, de interés

se esta descamación adherente puede suceder que el niño presente una piel de aspecto normal o bien que su estado se transforme en una ictiosis acompañada de eritrodermia (eritrodermia ictiosiforme), o una ictiosis vulgar. Sería, pues, posiblemente este estado una forma abortiva de ictiosis fetal.

En la primera y segunda infancia las ictiosis adoptan ya el aspecto de las del adulto. En la variedad eritrodérmica pueden presentarse algunas ampollas, tal como sucedía en la del recién nacido. A veces se asocian a queratodermia palmo-plantar y alteraciones de uñas o de dientes. Las ampollas y el eritema

o de *Pardo-Castello y Faz*, en el que la eritrodermia ictiosiforme se acompaña de debilidad mental, trastornos espásticos de extremidades del tipo de enfermedad de Little, atrofiás musculares, degeneración de la mácula ocular y aminoaciduria. La ictiosis vulgar de tipo recesivo puede asociarse tam-



Figura 3

van desapareciendo con los años, quedando, en cambio, más patente la queratosis.

En las dos variedades de ictiosis se presentan casos con características hereditarias recesivas que se asocian a trastornos de otros aparatos, hipoplasia física o trastornos mentales. Una modalidad interesante para ustedes es el denominado *síndrome de Sjögren-Larson*

bién a trastornos displásicos psíquicos y, neurológicos.

El diagnóstico de las ictiosis es, por regla general, muy fácil. Debemos tener en cuenta, sin embargo, las formas larvadas en las que solamente se observa una discreta descamación de piernas, tendencia a la formación de callos o discreta queratosis palmoplantar o simplemente una notable acentuación de

los pliegues de las palmas o sensación de rasposidad al tacto en la piel de los flancos. En el niño, estas ictiosis larvadas predisponen extraordinariamente al eczema, de tal forma que muchos de los eczemas infantiles atípicos, localizados en miembros o en tronco, o bien generalizados, tienen por base una discreta ictiosis que puede fácilmente pasar desapercibida. Estas formas larvadas deben tenerse en cuenta en los adultos para evitar en lo posible los homocigotismos.

En otras ocasiones, las alteraciones de la queratogénesis no son generalizadas, sino localizadas, es decir, el trastorno reside en el proceso de formación de un tipo determinado de queratina. Se constituyen entonces las queratosis congénitas circunscritas, las más conocidas de las cuales son las *queratodermias* (fig. 3).

Las formas más frecuentes de queratodermia son las palmoplantares, pero también pueden estar situadas en otros puntos, tales como codos, rodillas y otros puntos de fricción. En muchas ocasiones se asocian estas queratosis con otras displasias y con trastornos del sistema nervioso. Todo ello ha dado lugar a una cantidad de tipos de queratodermia realmente impresionante. Para que ustedes se den cuenta de lo abusivo que resulta esta multiplicidad de subdivisiones, vean los cuadros I y II.

Los mecanismos por los cuales se establecen estas displasias de la

queratinización, son hasta ahora totalmente desconocidos. En algún caso se ha podido demostrar alteraciones en el número de fibrillas que constituyen los filamentos de queratina. Por ejemplo, se ha visto que en la eritrodermia ictiosiforme el número de fibrillas que constituyen los filamentos de queratina es sólo de 2-3 en vez de las 5-10 normales, que se recubrirán en los estratos superiores por las cadenas de lípidos dispuestos radialmente. El tamaño normal de los filamentos de queratina (reunión de fibrillas) es de 250 Å. El de los lípidos es de 80 Å. En otro proceso con alteración de la queratogénesis, al psoriasis, en cambio, no hay agregación de fibrillas.

Desde el punto de vista histológico, recordemos que la lesión característica de la ictiosis es la falta de granulosa, mientras que en la eritrodermia ictiosiforme se observa con mucha frecuencia una balonización de las células de la epidermis.

ALTERACIONES DE LA MELANOGENESIS

Existen otras displasias que no producen alteraciones morfológicas de la piel, sino tan sólo funcionales. Un buen ejemplo de ello lo constituyen ciertas discromias congénitas.

El pigmento cutáneo, o sea, la melanina, se origina en unas células dentríticas especiales, los melanocitos. Los gránulos de estas cé-

CUADRO I

Queratodermias con herencia dominante

<u>Nombre</u>	<u>Características</u>
Unna-Thost	Limitada a palmas y plantas.
Brunauer-Fuhs	Con queratosis subungueal; hiperhidrosis.
Busche-Fischer	Papulosa, con depresión central.
Greither	Escasa afectación palmoplantar; articulaciones; cara interior piernas.
Vöhwinkel	Con mutilación de dedos (Ainhum).
Fischer-Stevanovic	Hipotriquia o alopecia; engrosamiento falanges; onicogrifosis; hiperhidrosis.
Clouston	Hipotriquia; onicogrifosis; hiperhidrosis.
Näegeli	Alteraciones dentarias; pigmentaciones reticulares; hipohidrosis.
Spanlang-Fuhs	Estriada; paquioniquia.
Hanhart	Con lipomas; imbecilidad.
Albers-Schonberg	Con osteopoiquilia; osteopetrosis.

CUADRO II

Queratodermias con herencia ligada al sexo

<u>Nombre</u>	<u>Características</u>
Franceschetti	Hipotriquia; hipodontia; anhidrosis (forma anhidrótica de la displasia ectodérmica).

Queratodermias con herencia recesiva

Mal de Meleda	Afectación dorso manos y pies, rodillas, cara anterior de piernas; discrania; onicogrifosis; bromhidrosis.
Papillon-Lefevre	Periodontosis; hiperhidrosis fétida.
Brunauer	Oligofrenia; leucoqueratosis; defectos de esmalte; onicogrifosis.
Richner	Dolorosa; oligofrenia; alteraciones craneales; hiperhidrosis.
Schaeffer	Hipotriquia; oligofrenia; leucoqueratosis de la mucosa geniana; paquioniquia; hiperhidrosis.
Jadassohn-Lewandowsky	Queratomas, queratosis folicular; leucoqueratosis, paquioniquia; hiperhidrosis, hipertricosis, hiperpigmentaciones, anomalías dentarias; algunas veces ampollas.
Hudel-Rabut	Hiperqueratosis ungueal; hipotriquia; hiperhidrosis; discrania.

lulas contienen una enzima cúprica, la tirosinasa que oxida la tirosina, transformándola en melanina a través de una serie de estadios intermedios. Los melanocitos proceden de la cresta neural del embrión y emigran durante el desarrollo del feto, alcanzando la capa basal de la epidermis, epitelios germinativos de los pelos, algunas veces las mucosas, la pia, la aracnoides y probablemente los ojos.

Los trastornos melánicos pueden manifestarse ya desde el nacimiento o bien aparecer en el transcurso de la vida. Entre las displasias pigmentarias la más conocida es, acaso, el *albinismo*, en el que existe una ausencia total de melanina en la piel del cuerpo y en los ojos. Los albinos, no sólo sufren este trastorno de la pigmentación, sino que muchas veces presentan también alteraciones oculares, déficit intelectual y otras displasias.

La displasia opuesta al albinismo es lo que se denomina *melanismo*, cuya expresión máxima es el *etiopismo* o *negrismo*, que puede incluso asociarse a rasgos faciales negroides. En algunos casos de melanismo se ha podido comprobar a la autopsia o bien en intervenciones quirúrgicas sobre el cráneo, la existencia de hiperpigmentación meníngea de base del encéfalo, e incluso en algún caso espesamiento meníngeo que puede dar lugar a sintomatología neurológica tal como signos de hipertensión craneal y trastornos psíquicos. Por

regla general estos pacientes presentan también numerosos nevus pigmentarios. El hallazgo de estas últimas formaciones en un número y extensión inusitada debe hacernos sospechar la existencia de un posible melanismo cerebral difuso o en manchas circunscritas que pueden dar lugar a melanomas intracraneales, o en algún caso excepcional, producir hidrocefalo comunicante por la densa proliferación melanocítica perivascular de las meninges. Deben, pues, ustedes tener en cuenta estas posibilidades en niños que presenten nevus profusos (Figura 4).

La afectación concomitante de las células pigmentarias de la piel y las del sistema nervioso, no es en forma alguna excepcional. Recuerden ustedes una afección infantil, la *enfermedad de Schilder* o encefalitis periaxial difusa, en la que, además de la sintomatología encefalítica, deterioración mental y del lenguaje, ceguera y sordera, se presenta una pigmentación generalizada extraordinariamente parda que puede afectar a todo el cuerpo o sólo a retina. Igualmente en el *síndrome de Fanconi*, con sintomatología hemática de tipo anemia perniciosiforme, hay microcefalia estrabismo, hiperreflexia y una intensa pigmentación de piel. Recientemente se ha descrito también el llamado síndrome de *Che-diak-Higashi*, afección también congénita y hereditaria, de evolución mortal en la que hay trans-

tornos pigmentarios de la piel en forma de un tinte pizarroso muy acusado en algunos puntos, una coloración grisácea del cabello y un fondo de ojo como el de los albinos. A la histología se ven unos

central se da también en otras afecciones adquiridas tales como el síndrome de *Vogt-Koyanagi* y el de *Harada*.

No se sabe todavía de una manera exacta cuál es el mecanismo



Figura 4

granos enormes de melanina en la epidermis. Existen también unas granulaciones especiales en los leucocitos, hepato y esplenomegalia y sintomatología nerviosa variada. La afectación conjunta del sistema pigmentario y sistema nervioso

por el que se producen estas displasias. Se ha demostrado que en el albinismo existen melanocitos normalmente constituídos en la capa basal y en los pelos. La incubación con tirosina da también lugar a la formación de melanina, por lo

que deben existir sustancias que impiden que la serie de reacciones bioquímicas que constituyen el proceso de la melanogénesis puedan ponerse en marcha en estos enfermos. Es posible, pues, que algunas de estas discromias congénitas sean en el fondo trastornos metabólicos o enzimáticos.

DISPLASIAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO CUTANEO

Veamos esta otra paciente. Es

nes intraóseas. La tracción de la piel permitía estirla en un grado inverosímil, y las heridas consecutivas a la biopsia, a los intentos de inyección intravenosa o a la aplicación de esparadrapo dieron lugar a ulceraciones que tardaron mucho en curar y ocasionaron cicatrices de aspecto especial. Este es un caso extremo de una displasia cutánea que no afecta la epidermis, sino la totalidad del tejido conjuntivo de la dermis, de los ligamen-

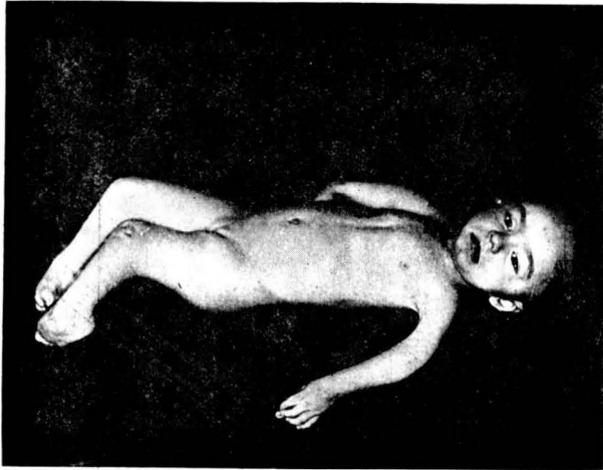


Figura 5

una niña que nació con las graves deformidades óseas y articulares que pueden observar (Fig. 5), y con fracturas en ambos húmeros que se trataron con esparadrapo. Las deformidades articulares que consistían en luxaciones y subluxaciones eran irreductibles, puesto que a la menor tracción se producían grandes hematomas. Al mismo tiempo presentaba gran anemia (2.400.000) que precisó transfusio-

tos articulares, de los vasos, e incluso probablemente de todo el cuerpo. Se trata de un caso de la llamada *enfermedad de Ehlers-Danlos*, en el que la alteración conectiva es tan profunda que se manifiesta, no solamente en la piel, articulaciones y vasos, sino que ha llegado incluso a provocar estas marcadas deformidades óseas y esta considerable anemia. En realidad esta enfermita es posiblemente

te una confirmación plena de un hecho que hasta ahora no se había comprobado, pero sí que se había supuesto: el que en este síndrome pudieran estar afectadas las estructuras colágenas del esqueleto. La comprobación de estos trastornos óseos en esta paciente constituye, pues, una aportación más a la doctrina de McKusnick, autor que en una monografía realmente ejemplar ha reunido en un mismo grupo al *síndrome de Marfan*, el de *Ehlers-Danlos*, la *osteogénesis imperfecta*, el *pseudo-xantoma elástico* y el *síndrome de Hurler*, resaltando su origen común y las posibilidades de presentación de síntomas análogos en las cinco enfermedades. Este caso es también un ejemplo más de la gravedad de la herencia recesiva. Los padres de la niña estaban sanos y no presentaban ni laxitud articular ni hiperelasticidad de la piel. Esta afección, corrientemente se transmite en forma dominante, es decir, que se encuentran varios miembros de una misma familia más o menos afectados. Los síntomas cardinales de esta enfermedad son los que hemos indicado anteriormente, hiperelasticidad de piel, fragilidad vascular y laxitud articular, que permite desplazar los miembros o dedos de una manera extraordinaria. Hay también formaciones moluscoides en cara anterior de piernas que se presentan en el transcurso de la vida y pueden existir trastornos viscerales y oculares, tales

como hernia diafragmática, malformaciones cardíacas, ruptura de intestinos, aneurisma disecante de aorta, luxación de cristalino, etc. Estos casos son interesantes para ustedes, puesto que algunas veces encontrarán esta enfermedad con diferente *expresividad* en distintos miembros de una misma familia, existiendo formas frustras que presentan problemas diagnósticos, ya que sólo se manifiestan por un solo síntoma. Así, en ocasiones les vendrán chicos que presentan una gran facilidad para las hemorragias cutáneas al más pequeño golpe, o bien se producen fácilmente grandes cortes que precisan extensas suturas, o bien otras niños que presentan luxaciones consecutivas a caídas sin importancia. En estos casos encontraremos, por ejemplo, sólo elasticidad de la piel, pero no laxitud articular o a la inversa, pero al repasar los datos familiares veremos que entre los ascendientes o hermanos existe un «hombre de caucho», o bien un Ehlers-Danlos manifiesto. Un síntoma muy característico para despistar estas formas frustras es el aspecto en «papel de fumar» de la piel de las rodillas. Se ha dicho que esta afección es debida a una alteración de la precolágena, de la preelastina, de determinados elementos mucopolisacáridos, o bien del factor inhibidor de la elastasa. No ha podido ser determinado con seguridad. Se han comunicado mejorías del síndrome de Ehlers-Danlos tras

la administración de antipalúdicos.

DISPLASIAS VASCULARES

Esta otra enfermita (fig. 6) presenta una enorme displasia que afecta a otro componente de la dermis: los vasos. La red vascular cutánea presenta con frecuencia alteraciones congénitas, que unas veces afectan la calidad de sus pare-

las paredes vasculares son ubicuítarios y poseen una enorme capacidad de reproducción. La neoforación de vasos se efectúa en el organismo casi a diario. No es, por tanto, extraordinario que uno de los tejidos más sujetos a displasias sea el tejido vascular, y dado que este tejido se encuentra en toda la economía, no es extraño que las



Figura 6

des y otras al número de sus elementos. En el primer caso tendremos las enfermedades congénitas que dan lugar a frecuentes hemorragias, o bien a trastornos de la irrigación de determinados territorios. En el segundo caso, las denominadas angiomatosis.

Las células angioblásticas o endoteliales y el tejido conjuntivo de

displasias afecten a la vez a múltiples órganos o sistemas, dando lugar a combinaciones variadísimas que constituyen una serie impresionante de síndromes.

El profesor Vilanova les hablará en la próxima conferencia de los angiomas tumorales, es decir, de los angioblastomas. Yo voy a referirme aquí solamente a algunos as-

CUADRO III

Angiomas cefálicos

<u>Nombre del síndrome</u>	<u>Características</u>
Stürge-Weber-Dimitri	Ang. trigeminales; de meninges; hipertrofia ósea; síntomas cerebrales; glaucoma.
Lawford	Angioma facial; glaucoma.
Curth-Ollendorf	Ang. de parte media de cara con sintomatología análoga al Stürge-Weber.
Hippel-Lindau	Ang. cefálico; de cerebelo; de retina; hipertrofia ósea.
Bonnet-Dechaume-Blanc	Ang. facial; aneurisma arteriovenoso mesencéfalo; dien-cefálico.
Wiburny-Masson	Id. que el anterior; ang. de retina.
Grund-Siegel	Ang. facial; ang. de endometrio.
Rosen	Id. que el anterior; heterocromia.

Angiomas de miembros

Klippel-Trenaunay	Angioma; varices; hipertrofia de partes blandas y huesos.
Parkes Weber	Id. que el anterior; aneurisma arteriovenoso.
Angioma osteolítico (Servelle-Trinquecoste)	Osteolisis; angioma profundo; acortamiento miembro.
Hemangioma difuso (Allen-Barker-Hines)	Angioma venoso de toda una extremidad; ang. plano de piel.
Angiomatosis difusa (Puente-Llopis)	Malformación venosa con proliferación leiomiomatosa de paredes vasculares.

Angiomas con afectación interna

Fibroplasia retroental en angiomas de niños prematuros.
Angiomas cutáneos y estenosis aórtica (Heberval).
«Blue rubber bleb nevus» de Bean, Angiomas cutáneos e intestinales.
Angioma tipo Hippel-Lindau con riñones poliquísticos; hipernefroma.
Id. con cavernoma de hígado y otras vísceras.
Angiomas cutáneos; síndrome de Klinefelter (Holand).
Ang. cutáneos; discondroplasia (síndrome de Maffucci).
Síndrome de Maffucci y linfangiomas (Gunn- Woods-Parkes-Weber).
Angiomas con afectación de médula en el mismo segmento metamérico.
Angiomas a veces mortales con interesamiento de laringe.
Ang. con afectación de articulaciones o músculos esqueléticos.
Ang. y trombopenia (Kasabach); melenas; angioma colon.
Ang. infiltrantes o invasivos.
Angiomatosis asociada a otras displasias (luxación congénita cadera, estenosis piloro, etcétera).
Angiomatosis múltiple cutáneo visceral (Jafi).
Ang. con púrpura y eritropenia (Bogin, Thurmond).
Ang. con insuficiencia cardíaca (angiomas muy voluminosos).

pectos de las malformaciones puras de los vasos, lo que se denominan hamartomas y voy a indicar algunas repercusiones generales que pueden tener las angiomatosis.

Esta paciente es un buen ejemplo de lo artificioso que son las innumerables subdivisiones en sín-

En definitiva, como pueden ustedes ver, en vez de sobrecargar nuestra memoria con muchos nombres, lo importante acaso sería el resumen siguiente:

1.º En los angiomas planos de cara, cualquiera que sea su localización y aspecto, deberemos prac-



Figura 7. — Síndrome de Stürge-Weber.

dromes en los casos en que la angiomatosis es extensa. Esta enfermedad por lo menos reúne tres o cuatro de ellos, por lo que su calificación comprendería bastantes epónimos. Tal como sucedía con las queratodermias, la cantidad de nombres resulta también aquí expresivo. Vean en el Cuadro III algunos de los que he podido recoger.

ticar una exploración neurológica y oftalmológica (fig. 7).

2.º En los hamartomas vasculares de miembros debemos despreciar una posible comunicación arteriovenosa y descartar una alteración esquelética.

3.º En angiomas múltiples de-

bemos investigar la posible participación visceral, sobre todo si hay síntomas hemorrágicos.

4.º Debemos solicitar exámenes hemáticos para despistar una trombopenia o eritropenia producidas por los angiomas extensos.

5.º En casos de angiomas muy importantes debemos vigilar una posible insuficiencia cardíaca, y

6.º En los prematuros con angiomas se hará practicar un examen oftalmológico sistemático.

El caso que aquí hemos presentado es casi un ejemplo de lo que se ha denominado *telangiectasia universal*, que consiste en una dilatación vascular universal de toda la piel y mucosas. Hay alguno de estos casos en que la vida del paciente en un puro calvario, con hemorragias, anemias y transfusiones hasta llegar al éxitus.

Hay dos afecciones vasculares más que pueden interesar a ustedes, puesto que su sintomatología transcurre en buena parte durante la infancia. Nos referimos a las siguientes, a) la *ataxia-telangiectasia* o *enfermedad de Bar*. En estos casos el componente vascular es escaso, pero muy característico. Consiste en la reunión de los cuatro síntomas siguientes: 1.º, ataxia cerebelosa progresiva; 2.º, telangiectasias oculocutáneas; 3.º, tendencia a las sinusitis e infeccio-

nes bronquiales, y 4.º, peculiares movimientos de los ojos. La ataxia se inicia en la primera infancia, con trastornos de la marcha y de los movimientos intencionales. Los movimientos especiales de los ojos consisten en un defecto de los movimientos voluntarios e incapacidad de lograr excursiones amplias de los globos oculares. Las telangiectasias se localizan en conjuntiva, orejas, dorso de manos y pies, cuello y hueco poplíteo y fosa antecubital. Hay, además, en algunos casos poliosis, manchas de color café con leche y sequedad del cabello, cifosis y deformidades de pies.

b) Otro tipo de dilataciones capilares interesantes son las que constituyen el *angioqueratoma difuso de Fabry*. Consisten los síntomas cutáneos en unas dilataciones capilares recubiertas por una discreta hiperqueratosis distribuidas por el tronco, regiones glúteas, pene, muslos, región umbilical, pero también en mucosas. Estas dilataciones aparecen en la niñez, o bien en la adolescencia. Son de color parduzco, planas o ligeramente sobreelevadas, que con el tiempo se acompañan de otros síntomas cutáneos y generales, tales como sudoración escasa, edema de piernas, úlceras recidivantes de piernas poco influenciadas con los injertos, nódulos angioliptomatosos de los brazos, cefaleas, crisis de jaqueca, voz de falsete, con afasia, pleuritis, a veces polidipsia, acroparestesias, síncope de extremida-

des, así como dolores en las mismas, que se ven desencadenadas por el ejercicio, fenómeno de Raynaud, etc. A la exploración puede comprobarse muchas veces una cardiomegalia, hipertrofia de ventrículo derecho, hipertensión moderada, trastornos de la conducción, con disnea en casos avanzados. En aparato génitourinario hay disuria con albuminuria y lipoiduria cilindruria, eliminación de células parecidas a macrófagos cargadas de grasa. En sistema nervioso, con el tiempo se desarrollan hemiplejías, cefaleas, episodios de coma, y en la 3.ª y 4.ª décadas, marcada debilidad mental. En fondo de ojo se comprueba aumento de la tortuosidad de las venas retinianas. La radiografía demuestra en ocasiones epifisitis y displasias óseas.

En los cortes histológicos se puede apreciar que esta afección es en realidad una lipodosis, puesto que en la capa muscular de los vasos de la piel y vísceras se observan vacuolas con contenido lípido, posiblemente de esfingomielina. Están también afectados por este depósito graso los pericitos y las células endoteliales. En el cerebro se forman quistes debidos a antiguas hemorragias, lo que explica la sintomatología neurológica de estos pacientes.

DISPLASIAS DE ANEJOS CUTANEOS

Existen una serie de trastornos

congénitos de las glándulas sudoríparas, del cabello y pelos, de las uñas y de las glándulas sebáceas que tienen para ustedes un interés muy relativo. Acaso el único síndrome que merece una mención especial es el llamado *defecto ectodérmico congénito* o *displasia ectodérmica congénita*, en el que se asocia una anhidrosis o hipohidrosis con hipoplasia del sistema piloso y anodontía, o bien hipodontía.

De estos casos hay una serie de formas frustras o incompletas que por su variada sintomatología pueden dar lugar a confusiones. Algunos se acompañan de cataratas, y es muy frecuente la deformación de la pirámide nasal y el oca. En otros hay displasias craneofaciales. En ocasiones el único síntoma orientador es una fiebre de origen aparentemente inexplicable, que se manifiesta solamente en las épocas de calor, o bien en los ambientes caldeados. Es debida al déficit o ausencia total del sistema natural de refrigeración, que constituye el sudor ecrino.

LAS FACOMATOSIS

El *síndrome de Sturge-Weber* y el de *Hippel-Lindau* forman parte del gran grupo de las facomatosis de van der Hoeve. Estas facomatosis comprenden también otras dos enfermedades, que vamos a mencionar brevemente, puesto que a pesar de ser las más importantes son también las más conocidas y estudiadas. Nos referimos a la en-

fermedad de Pringle Bourneville, por otro nombre *epiloia*, y la *enfermedad de Von Recklinghausen*, cuadros que se caracterizan por la tendencia blastomatosa a nivel de la piel y diferentes órganos o sistemas.

El cuadro clínico de la primera es ya clásico. Ya desde el nacimiento, o como máximo a los 8-10 años, aparecen los síntomas cutáneos, que consisten en pequeñas tumoraciones situadas en la vecindad de la nariz (en la «butterfly area»), que pueden tener un componente telangiectásico (tipo Pringle) o ser de tonalidad blanquecina (Hallopeau-Leredde), y que se acompañan en un 70-80 % de los casos de sintomatología, que puede manifestarse en forma de convulsiones epileptiformes, presentes generalmente antes de los dos años, o por déficit mental, que puede oscilar entre la discreta oligofrenia y la idiocia. A estos síntomas cardinales pueden asociarse otras lesiones cutáneas, tales como fibromas planos (*fibromas de Barlow*), fibromas de encías, fibromas subungueales (lo que se denominan *tumores de Koenen*), fibromas molluscum, lipomas, zonas de piel de un peculiar aspecto (*peau de chagrin*), telangiectasias, manchas de color de café con leche similares a las que describiremos en la enfermedad de Recklinghausen, etc. Pueden encontrarse también tumores en la retina. Las alteraciones neurológicas se deben a la formación

de gliomas con neuroglia y astrocitos, y según su localización dan lugar a epilepsia, trastornos mentales, exoftalmos, etc. En ocasiones pueden calcificarse, siendo visibles a rayos X.

No solamente pueden afectarse en esta enfermedad los órganos o sistemas derivados del ectodermo, como son la piel y el sistema nervioso, sino que también con frecuencia existen en estos pacientes formaciones tumorales en el corazón (rabdomiomas), en hígado, bazo, pulmones, duodeno y con gran frecuencia tumoraciones del riñón, que pueden ser angiomas, fibromas, adenomas o tumores mixtos o malignos, entre ellos el hipernefroma. También en huesos pueden existir trastornos en forma de lesiones lacunares, gigantismos y otras displasias. Esta enfermedad se transmite de una manera dominante irregular y puede tener diversos grados de expresividad. Como que tiene tendencia a agravarse en generaciones sucesivas, en determinadas naciones en donde se practica la eugenesia, no pueden casarse estos pacientes o sólo pueden efectuarlo previa esterilización. Y no solamente están sujetos a estas normas los enfermos que presentan una sintomatología cutánea o neurológica rica en síntomas, sino también aquellos miembros de la familia que sufren formas larvadas o abortivas. No obstante, estos pacientes no acostumbran a vivir más de 30-35 años.

La cuarta facomatosis, la más importante, la más frecuente y conocida es la *neurofibromatosis de Von Recklinghausen*. Supongo que será ya de todos ustedes familiar la rica sintomatología cutánea que presenta esta enfermedad, con sus tumores de diversos tipos (pendulum, planos, en forma de hernia, gigantes, etcétera), que muestran una histología típica de schwangiomas; las manchas de café con leche, el reticulado del cuello, la dermatolisis, los tumores reales o neuromas plexiformes. Estos síntomas cutáneos frecuentemente se asocian a estigmas degenerativos psíquicos, alteraciones esqueléticas, trastornos endocrinos o tumores de diferentes vísceras. Las formas bien desarrolladas de Recklinghausen se diagnostican muy fácilmente.

Mucho más interesantes son, sin embargo, aquellas modalidades abortivas o frustras en las que, por ejemplo, sólo se descubren manchas color café con leche. Se ha dicho que bastan más de tres manchas de este tipo para diagnosticar un Recklinghausen.

PROFILAXIS Y TERAPEUTICA

El conocimiento de las formas típicas y de las modalidades larvadas de genodermatosis tiene no sólo un interés diagnóstico, sino que incluso también profiláctico y terapéutico. Hasta hace poco no podía-

mos hacer prácticamente nada para lograr una mejoría o para intentar una profilaxis de las mismas, pero en la actualidad el panorama no es tan sombrío. Buenos ejemplos de ello son la utilización de las medidas dietéticas y de la heparina y resinas de intercambio iónico en las lipodosis y el empleo de los agentes queladores en las porfirias, en las que se obtienen buenos resultados. Acaso alguno de estos medios puede ser útil también en la epidermolisis ampollosa o en el xeroderma pigmentoso. La vitamina A es muy útil para algunos trastornos de la queratogénesis, tales como las ictiosis y queratodermias.

Por otra parte, debemos tener en cuenta los estados ictiosiformes de la piel en la valoración de determinados eczemas, principalmente de eczemas profesionales (aspecto médico legal). Finalmente, desde el punto de vista médico legal, tienen importancia en la afirmación o negación de la paternidad, en cuyo aspecto puede ser útil el conocimiento de pequeñas displasias.

Para la profilaxis de estas afecciones, lo único que podemos hacer en la actualidad es limitarnos a un tratamiento adecuado de la sífilis, la rubéola y otras virosis, así como evitar los enfriamientos bruscos, en la embarazada. Asimismo debemos evitar los «hijos de los rayos X» y de «la cortisona».