

UNIDAD 10

ENFERMEDADES GENÉTICAS

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas cutáneas o genodermatosis corresponden a las patologías dermatológicas originadas por alteraciones en los genes que regulan el desarrollo y la expresión de los diferentes componentes de la piel.

Las genodermatosis pueden estar provocadas por defectos en un gen (enfermedades mendelianas o monogénicas) o en más de un gen (poligénicas). Asimismo estas enfermedades pueden ser debidas a la interacción de factores genéticos y medioambientales (multifactoriales), o estar provocadas por alteraciones en el número o estructura de los cromosomas (enfermedades cromosómicas).

En los últimos años, el estudio del genoma humano ha permitido identificar los genes responsables de muchas de estas patologías, abriendo la esperanza a la posibilidad de reparar estos defectos y poder encontrar soluciones a algunos de estos procesos como la epidermólisis ampullosa distrófica o el xeroderma pigmentoso.

La clasificación de las genodermatosis se realiza atendiendo al trastorno cutáneo más relevante, de este modo podemos subdividirlas en alteraciones de la queratinización, síndromes neurocutáneos, trastornos mesodérmicos, enfermedades ampullosas, etc.

UNIDAD 10

ENFERMEDADES GENÉTICAS

CASO 1

Autor: Antonio Clemente

Historia clínica:

Se trata de una mujer de 74 años de edad que acude para valoración y tratamiento de un síndrome anémico sintomático secundario a epistaxis de repetición desde la infancia. La paciente refería cansancio generalizado y mareos en las últimas semanas, coincidiendo con una reagudización de su cuadro de epistaxis, así como episodios similares a éste con periodicidad variable desde la adolescencia.



Foto: Antonio Clemente

Entre los antecedentes personales destacaba la aparición progresiva desde la adolescencia de manchas de color rojovioláceo de predominio en cara, manos y lengua, y sangrados nasales de repetición sin causa aparente que habían requerido tratamiento transfusional y esclerosis endoscópica en varias ocasiones. Había sido diagnosticada de telangiectasias y angiomas seniles, y recibió tratamiento en dos ocasiones con láser de colorante pulsado mejorando el aspecto de la zona tratada, pero sin resolución del cuadro.

Entre los antecedentes familiares destacaba la presencia de un cuadro similar de epistaxis de repetición y telangiectasias en su padre, un hermano y en varios de sus hijos. Otro hermano había fallecido a los 40 años como consecuencia de una hemoptisis masiva, y una de las hijas además presentaba afectación digestiva, con abundantes telangiectasias sangrantes, y distintas malformaciones arteriovenosas cerebrales.

A la exploración se evidenciaba palidez cutaneomucosa y presencia de abundantes telangiectasias nodulares de 0.5-1 cm. de distribución facial (con predominio periorifical), en mucosa lingual, pabellones auriculares y pulpejos de los dedos. La rinoscopia mostró una mucosa nasal friable y hemorrágica, con presencia de múltiples telangiectasias. No presentaba signos de sangrado a ningún otro nivel y el resto de la exploración no mostró nada que destacar.

Continuando con el estudio de extensión se solicitó hemograma, bioquímica, estudio amplio de hemostasia, ecografía abdominal, ECG y radiografías de tórax y abdomen. En la analítica destacaba una Hb de 9.3 g/dl, Hto de 30.7%, ferritina 2 mg/ml y Fe 16 mg/ml. El estudio de hemostasia y el resto de exámenes complementarios mostraron valores dentro de la normalidad. No se realizaron pruebas complementarias adicionales al no existir evidencia clínica de sangrado en otra localización.

Diagnóstico:

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es un trastorno vascular caracterizado por la presencia de telangiectasias cutáneas, epistaxis de repetición y malformaciones arteriovenosas.

Aunque en un principio se la consideró una enfermedad benigna, que sólo cursaba con epistaxis y sangrados digestivos, la THH también puede asociar malformaciones arteriovenosas a nivel pulmonar, cerebral y en hígado, que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas importantes. Si bien se creía que la incidencia de las mismas era baja, actualmente se

ha comprobado con la mejora de los métodos diagnósticos que un alto número de pacientes las padecen, aunque sean asintomáticas.

Clínicamente la THH se manifiesta por hemorragias a distinto nivel. La epistaxis es el síntoma más frecuente, dándose en más del 90% de los pacientes. El inicio suele ser a edad temprana (el 70% antes de los 20 años), y su frecuencia e intensidad aumenta con la edad del paciente, pudiendo provocar una anemia ferropénica de difícil control. El sangrado digestivo repetido a partir de telangiectasias de la mucosa del tracto gastrointestinal se da en un 11-40%. Suelen ser múltiples y se localizan con más frecuencia en estómago y duodeno, y aunque la hemorragia digestiva aguda es rara, sí es frecuente que se manifiesten como una anemia ferropénica crónica.

La afectación de piel y mucosa oral aparece en el 13-89%. Se inician a la adolescencia o principios de la edad adulta, y la intensidad y número de telangiectasias también aumenta con la edad. Las lesiones típicas hay que buscarlas en labios, lengua, piel periorificial en cara, pabellones auriculares, mucosa nasal y pulpejos de los dedos, y aunque pueden sangrar, éste suele ser de escasa cuantía.

Alrededor de un 14-30% de los pacientes presentan malformaciones arteriovenosas pulmonares, que suelen ser numerosas y de predominio en lóbulos inferiores. Suelen ser asintomáticas, pero también pueden producir alteraciones en la oxigenación sanguínea, cianosis, disnea, policitemia, embolismos sobre todo cerebrales, o hemoptisis, si bien esto último es poco frecuente.

Las malformaciones vasculares hepáticas aparecen clásicamente en un 8-31%, aunque es muy probable que la frecuencia real sea mayor. Puede haber shunts arteriovenosos, telangiectasias, dilatación de la vena porta, y grandes masas vasculares. Si bien suelen ser asintomáticas, en ocasiones dan clínica de insuficiencia cardíaca de alto gasto, hipertensión portal o afectación biliar.

Destacan por su potencial gravedad las manifestaciones neurológicas por malformaciones vasculares en el sistema nervioso central, que se dan en un 5-11% de los pacientes con THH. Los síntomas son variables: cefalea, epilepsia, accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, encefalopatía por shunt, etc., aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos. La mayoría de autores recomiendan estudio de los pacientes mediante RMN con contraste, aunque hay discrepancias acerca de si se deben tratar dichas malformaciones en caso de que sean asintomáticas.

Actualmente el diagnóstico se basa en criterios clínicos propuestos por un comité de expertos de la Fundación Internacional de THH en 1999 en la isla de Curaçao. Dichos criterios son cuatro:

1. Epistaxis espontáneas y recurrentes.
2. Telangiectasias múltiples en los sitios característicos: labios, cavidad oral, pulpejo de los dedos, nariz, etc.
3. Lesiones viscerales: telangiectasias en mucosa gastrointestinal, malformaciones vasculares pulmonares, hepáticas, cerebrales y/o espinales (con o sin sangrado).
4. Historia familiar: varios parientes de primer grado con clínica de THH.

El diagnóstico es definitivo con tres o más criterios, posible con dos criterios, y poco probable si se cumplen menos de dos criterios. Hay que hacer hincapié en descartar alteraciones en la coagulación. Un quinto criterio, totalmente concluyente, sería la detección mediante técnicas de diagnóstico molecular de una mutación en los genes de endoglin o de ALK1. Hasta la fecha se han publicado más de 160 mutaciones en el gen de la endoglin, y unas pocas menos en el gen de ALK1. Ambos genes codifican proteínas implicadas en el complejo receptor de TGF- β ; el cual es una citoquina implicada en la proliferación, migración, angiogénesis y apoptosis de las células, entre ellas las endoteliales. Una alteración en las mismas se traduce en anomalías vasculares múltiples que causan la clínica de los pacientes afectados de HTT.

Diagnóstico diferencial:

Valoración terapéutica:

El tratamiento se basa en medidas antihemorrágicas sintomáticas tales como la aplicación de trombina o la presión local. Cuando estas medidas no son efectivas debe procederse a la embolización o cauterización de los vasos sangrantes. Del mismo modo el sangrado en áreas vitales debe corregirse quirúrgicamente, y se debe realizar vigilancia periódica de las malformaciones vasculares asintomáticas pero potencialmente graves. También debe tratarse la anemia ferropénica acompañante. En el control de los sangrados también se han utilizado con resultados variables la terapia con estrógenos-progesterona, el danazol, y antifibrinolíticos como el ácido tranexámico. Estos tratamientos suelen producir una mejoría temporal, pero las recurrencias son la norma. En el caso de las telangiectasias cutáneas se puede emplear la ablación local con láser, pero sólo por motivos estéticos, y suelen reaparecer pasado cierto tiempo. Debe ofrecerse a todos los pacientes consejo genético en caso de que deseen tener descendencia.

En el caso de esta paciente se la está tratando con ácido tranexámico, consiguiendo una mejoría de la sintomatología y una menor necesidad de transfusiones. Así mismo se le realiza un seguimiento periódico a ella y a sus familiares afectados con el objetivo de detectar precozmente posibles complicaciones susceptibles de tratamiento.



UNIDAD 10

ENFERMEDADES GENÉTICAS

CASO 2

Autor: Xavier Bigatà

Historia clínica:

Paciente mujer de 35 años de edad que consultó por unas lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas, estas últimas más grandes y dolorosas a la presión. Aparecieron de forma lentamente progresiva después de la pubertad. Había realizado tratamientos podológicos sin mejoría, e incluso empeoramiento posterior de las lesiones. No presentaba otras alteraciones ectodérmicas (uñas; pelo; sudoración) ni lesiones erosivas ni en mucosas. A la anamnesis dirigida reconocía tener antecedentes familiares con lesiones similares.



Foto: Xavier Bigatà

Diagnóstico:

Queratodermia punctata palmoplantar o enfermedad de Buschke-Fischer-Brauer

Diagnóstico diferencial:

Verrugas víricas; callosidades; liquen plano; queratosis arsenicales; otras queratodermias (QPP) hereditarias focales (QPP estriada; paquioniquia congénita; QPP espinosa); queratosis puntata de los surcos palmoplantares.

Valoración terapéutica:

Es una genodermatosis autosómica dominante. Se puede ensayar tratamiento con calcipotriol; retinoides tópicos o orales.

UNIDAD 10

ENFERMEDADES GENÉTICAS

CASO 3

Autor: Arturo González Baixauli

Historia clínica:

Acude a la consulta padre e hijo por presentar lesiones exofíticas de aspecto verrucoso a nivel periungueal así como adenomas sebáceos faciales (centro faciales) y distrofias ungueales de pies y manos.

A la exploración se observan lesiones compatibles con adenomas sebáceos faciales, fibromas en todo el tegumento, manchas café con leche distribuidas en tronco y fibromas periungueales (tumores de Koenen).

También se observan proliferaciones fibromatosas gingivales.

Ambos pacientes presentan un leve retraso mental-intelectual.

Ambos presentan ataques epilépticos tratados con Depakine.

Ambos se remiten al servicio de oftalmología para descartar atrofia nervio óptico; al servicio de neurología para diagnosticar y llevar un control de sus crisis epilépticas; al servicio de radiología para descartar calcificaciones intracraneales-quistes intraóseos; al servicio de cardiología y urología.

Finalmente se observa retraso mental leve en progresión, epilepsia, calcificaciones intracraneales. Resto de servicios realizan controles periódicos pero los estudios son normales.



Foto: Arturo González Baixauli

Diagnóstico:

Estamos ante un caso dermatológico de Enfermedad de Pringle-Bourneville.

La Enfermedad de Pringle-Bourneville es una enfermedad hereditaria con adenomas sebáceos y lesiones patognomónicas de proliferaciones nodulares en encías y los fibromas subungueales-periungueales conocidos como tumores de Koenen. Son característicos también los nevus planos de tejido conectivo en zona lumbosacra (nevus en empedrado). **No se observa en nuestro caso.**

La enfermedad de Pringle-Bourneville en su conjunto es un síndrome neurocutáneo hereditario autosómico dominante.

Las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros años de vida asociados a problemas oftalmológicos (atrofia nervio óptico), renales, neurológicos (epilepsia-retraso mental), cardíacos (rabdomiomas), radiológicos (calcificaciones intracraneales, focos intraóseos quísticos translúcidos en los huesos tubulares pequeños de manos y pies. Si se encuentran parte o todas las lesiones descritas hablamos de Enfermedad de Pringle-Bourneville que es nuestro caso expuesto.

El pronóstico es malo y se halla condicionado por la progresión no controlable de las manifestaciones internas.

Diagnóstico diferencial:

Valoración terapéutica:

El tratamiento dependerá de la lesión en cuestión y seguida por el servicio correspondiente.

UNIDAD 10

ENFERMEDADES GENÉTICAS

CASO 4

Autor: Pilar Martes Cativiela

Historia clínica:

Paciente de 23 años de edad, ecuatoriano, de profesión albañil, es el 3º de 9 hermanos, de padres no consanguíneos, nació a los 7 meses siendo un parto normal.

Refiere el paciente que desde el nacimiento presentaba lesiones escamosas como escamas de pescado, distribuidas por toda la superficie corporal.

Acude el enfermo por 1ª vez a la consulta de Dermatología en julio-2002, se le aprecian finas escamas de pequeño tamaño, furduráceas, parcialmente desprendidas, que caen con facilidad, siendo mayores en superficie pretibial, son poligonales, pardo-negruczas, con los pliegues respetados, y mejoría en verano.



Diagnóstico:

Debido a la clínica tan característica, con escamas similares a las de pescado y la no afectación de flexuras y el estudio histopatológico nos llevaron al diagnóstico de Ictiosis vulgar.

Diagnóstico diferencial:

Valoración terapéutica:

El paciente fue tratado con Vaselina salicilica al 10%, baños de sal gorda y Ureadin plus encontrándose estable en la actualidad.