

DEFICIENCIA MENTAL Y PIEL

Hernán Corrales Padilla

(CONCLUYE)

VI. NEOFORMACIONES

(Benignas y malignas)

1.—*Esclerosis tuberosa.*

Puede afectar casi cualquier órgano aunque la tríada clásica está constituida por adenomas cebáceos tipo Pringle, epilepsia y deficiencia mental. Es una enfermedad sistémica familiar y hereditaria (Fig. 25 y 26).

Los adenomas cebáceos de Pringle rara vez están presentes al nacer y se desarrollan a veces en la infancia entre los 5-10 años, haciéndose más extensos en la pubertad. Ocupan generalmente la región centro facial (surcos nasogenianos, región peribucal, mejillas).

Se observan también pequeños fibromas periungueales, llamados también tumores de KOENEN que esparcen en la pubertad o después como formaciones duras, rosadas y lisas que brotan de los pliegues periungueales, miden de 5-10 mm. de diámetro más o menos y suelen ser múltiples.

En más del 50% de los pacientes se observan máculas leucodérmicas ovoides o lineales en distintas partes del cuerpo. Aparecen al nacer y pueden ser la única manifestación cutánea cuando aún no hay otras lesiones visibles, típicas de esclerosis tuberosa.

Se pueden observar también otras lesiones nevoides menos frecuentes, tales como placas fibromatosas especialmente en cráneo, fibromas pedunculados en cuello y axilas.

Se han informado también signos oculares en 8-30% de los casos tales como facomatosis retiniana en forma de estrias blancas a lo largo de los vasos. Se pueden observar también tumores renales o cardíacos. El clínico debe estar prevenido para encontrar las formas parciales de la enfermedad.

Es una displasia compleja cuya herencia se determina por un gene autosómico dominante.

2.—*Neurofibromatosis.*

Fue descrita en 1822 por Von. Recklinghausen. Se estima que uno entre 2.000 deficientes mentales es neurofibromatosis y que hay uno entre 3.300 nacimientos corrientes.

Su transmisión es como una dominancia regular.



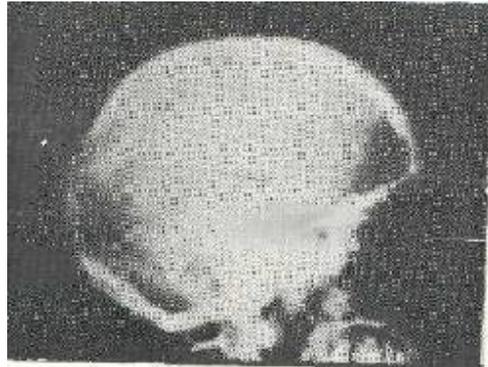
25-A



25-B

Fig. 25

Esclerosis tuberosa con deficiencia mental. En A) se aprecian "adrenomas sebáceas" tipo pringle. En B) se observan mejor, en localización típica. En C) se observa calcificación muy circunscrita en cráneo.



Las características son las manchas de "café con leche"¹ (café au lait) de distintos tamaños. Ya que en un 2% de la población general se pueden observar manchas similares, la presencia de menos de 6 manchas no tiene gran significado a menos que haya otros signos o historia familiar de la enfermedad. Las manchas son melanóticas en su origen y hay pigmentaciones similares a las pecas en una o varias regiones del cuerpo; manchas pigmentarias como parches o pecas en las axilas, periné y cuello son significativas (signo de Crowe).

Los tumores cutáneos pueden aparecer en edad temprana pero generalmente hasta en la pubertad, durante la preñez, en la menopausia o siguiendo a una infección o traumatismo. El tamaño es sumamente variable, desde nódulos muy finos hasta enormes masas que pesan varias libras. Las manifestaciones tumorales solitarias pueden ser de difícil diagnóstico. Las localizaciones son sumamente variables así como la consistencia (Fig. 27 y 28).

La neurofibromatosis puede encontrarse asociada con hamartomas cutáneos con tejido elefantásico y con esclerosis tuberosa. El cutis verticis gyrata e hiperirricosis de la región sacra pueden ser manifestaciones de neurofibromatosis.

Hay localizaciones en órganos internos tales como hígado, estómago, riñones, corazón, etc. Se estima que un 20% más o menos de pacientes con feocromocitoma tienen enfermedad de Recklinghausen.

Trastornos en docrinos como acromegalia, cretinismo, desarrollo sexual incompleto, etc., se han visto asociados a la neurofibromatosis. Se ha visto en algunos casos que en cada preñez hay aumento de volumen y de la pigmentación así como dolor en los tumores y nódulos.

Se ha observado también meningocele cerebral y una incidencia alta de adenocarcinoma de los senos.

Puede haber glaucoma congénito, opacidad corneal, trastornos óseos, macroglosia y tumores de la lengua, encillas y paladar.

Los tumores de los nervios pueden ser nodulares o fusiformes y aún plexiformes. Puede haber alteraciones psíquicas, demencia progresiva y epilepsia. Se pueden encontrar meningiomas, íbrioblastomas de las meninges, proliferaciones giales, tumores del cerebro y neuromas de todos los nervios craneales con la consiguiente sintomatología. Se han visto tumores en los nervios espinales y no han sido raras las degeneraciones malignas en los neurofibromas de un tronco nervioso.

3.—*Síndrome de Sturge Weber.*

Es un desorden poco común, congénito, caracterizado por angioma venoso de las leptomeninges sobre la corteza cerebral, asociado con una lesión similar —nevus flammeus— en el área de la cara de distribución del trigémino.

Se hereda probablemente por una dominancia irregular. El nevus flammeus sólo no es infrecuente en familiares de pacientes con síndromes de Sturge-Weber. Los trastornos patológicos cerebrales son secundarios a la mal formación vascular de las leptomeninges y se han encontrado calcificaciones corticales y cambios atroneos. Se ha tratado de explicar el crecimiento angiomatoso sin interesar al cerebro por sí mismo, por una anomalía que se iniciaría en un estado muy temprano, durante el desarrollo de la vascularización cráneo-cerebral en el embrión.



Neurofibromatosis de Recklinghausen.
En este paciente había deficiencia
mental. Obsérvense los tumores
cutáneos en la cara.



FIG. 28

Neurofibromatosis de Kecklinghausen.
Obsérvense tumores cutáneos pequeños
y manchas "café con leche" en el tronco.

Los síntomas son pues nevus flammeus de la cara presente desde el nacimiento. La extensión del nevus de la piel no siempre es proporcional a la severidad de los síntomas neurológicos. Estos consisten en convulsiones, generalmente focales y contralaterales, hemiplejía espástica, hemiparesia, hemiatrofia y a veces hemianopsia homónima contralateral, calificaciones intracraneales, trastornos de la mentalidad, del comportamiento y de la palabra. Aún en los casos en que no hay retardo mental, el coeficiente puede variar desde idiocia a 70.

Algunas veces puede haber formaciones angiomasos viscerales asintomáticas.

4.—*Xeroderma Pigmentosa*.

Se hereda como un carácter autosómico recesivo.

Se conocen dos formas. En una hay fotosensibilidad con elastosis solar y epiteliomas basocelulares y escamocelulares precozmente. En la otra, conocida como Síndrome de De Sanctis Cacchione, hay además trastorno del crecimiento, microcefalia, retardo mental e hipogonadismo (Fig. 29).

Hadida y colaboradores, estudiando 50 casos Xeroderma Pigmentosum, encontraron trastornos psíquicos en una importante proporción de casos (1967).

Se han informado asimismo aberraciones endocrinas incluyendo aminoaciduria, actividad prolongada de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa de los eritrocitos, con sugerencia de deficiencia de glutatión en los eritrocitos.

Una pregunta inquietante es ¿por qué hay fotosensibilidad en Xeroderma pigmentoso?

Cleaver usando una técnica muy especial, ha podido intentar una explicación: Como es sabido que, en bacterias, la sensibilidad elevada a la radiación ultravioleta resulta de la mutación de genes que controlan el mecanismo reparador del ADN de la bacteria, se podría suponer que un mecanismo similar operaría en el Xeroderma pigmentoso.

Se obtuvieron cultivos de fibroblastos de biopsias de piel provenientes de 3 pacientes con Xeroderma pigmentoso, de un paciente con ataxia-telangiectasia y de un sujeto normal.

Se usó método radioactivo para medir la habilidad de las células cultivadas para reparar el daño del ADN causado por la exposición a la luz ultravioleta obtenida a 2.537 Å de una lámpara germicida 15W por el proceso conocido de replicación reparadora. Esta es una forma de replicación del ADN en la cual un pequeño número de bases son insertadas en las moléculas del ADN como reposición de las bases dañadas que se han eliminado. Es un mecanismo de reparación de las células de los mamíferos y de micoplasma además de bacterias.

Los fibroblastos de la piel humana normal y del paciente con ataxia telangiectasia realizaron replicación reparadora después de la irradiación ultravioleta.

En los fibroblastos de pacientes con xeroderma pigmentosa la replicación reparadora fue casi totalmente ausente. Así la fotosensibilidad del X.P. podría resultar de una mutación que impide a las células de la piel, y posiblemente a todas las células somáticas reparar el daño por rayos ultravioleta al ADN en sus núcleos. Como la reparación del daño del ADN causado por rayos U.V.

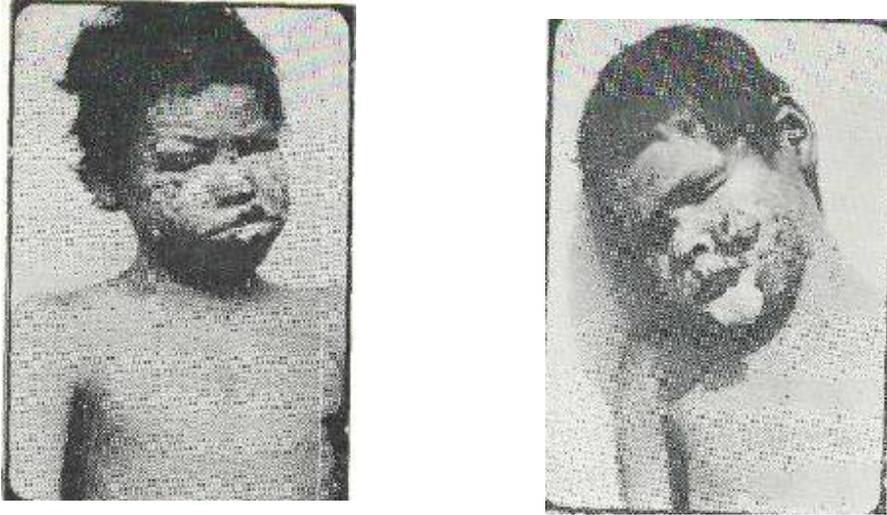


Fig. 29

dos hermanas con Xeroderma pigmentoso y epitelomas avanzados típicos de esta enfermedad.



Fifi. 30

Ataxia Telangiectasia. Hay finas telangiectasias en mejillas y las hay también en muslos. Paciente joven con ataxia cerebelosa y apraxia de los movimientos del ojo.

envuelve muchas enzimas, la eliminación de las bases dañadas, la inserción de nuevas bases y la unión final de fragmentos de la cadena del ADN así como la sensibilidad de la piel en X.P. podrían deberse a una o varias deficiencias enzimáticas.

Es posible especular sobre la relación entre la carcinogénesis solar en X.P. y la inhabilidad de las células de los pacientes del X.P. para reparar el ADN dañado pues este puede tener una función anormal y hacer a las células malignas. Sin embargo la relación entre una reparación defectuosa del ADN y malignidad no es constante y algunas células malignas, por ejemplo la célula HeLa en cultivos pueden reparar el ADN.

Esta técnica podría aplicarse a trastornos asociados con carcinogénesis cutánea tales como la de la intoxicación arsenical.

5.—*A taxia Telangiectasia.*

Debido a los factores inmunológicos esta entidad ha adquirido gran importancia. Peterson, Kelley, Good y otros han observado deficiencia inmunológica de la inmunoglobulina A y actividad tímica muy reducida. Parece que los linfocitos son inmunológicamente incompetentes.

Los síntomas principales son ataxia cerebelosa en temprana edad, telangiectasia progresiva que se inicia en la conjuntiva bulbar expuesta, tendencia a infecciones pulmonares, apraxia de los movimientos del ojo e incidencia familiar alta (Fig. 30).

También se pueden observar actitudes posturales desusuales, movimientos que semejan la coreoatetosis, palabra cerebelosa, estrabismo interno y retardo del crecimiento. El coeficiente intelectual es bajo, así que la enfermedad progresa, no siendo apreciable la deficiencia mental en los primeros años.

Un hecho importante es el de que los pacientes que no mueren por enfermedad pulmonar crónica, sucumben por linfomas linforeticulares.

La herencia parece ser autosómica recesiva. A pesar de los informes preliminares desde 1926, se constituyó como un cuadro definido hasta en 1957.

Hay telangiectasias cutáneas que se notan primero en las orejas, en el centro de la cara y en regiones periorbitarias. Apareciendo posteriormente en otros sitios especialmente pliegues cubitales y poplíteos y parece ser que las áreas de exposición a la luz son las más afectadas. Parecería que hay envejecimiento prematuro de la piel.

Hay además hiper e hipopigmentaciones y atrofia cutáneas que simulan la poikilodermia o actinodermatitis avanzada. Se ha visto también encanecimiento difuso del cabello precoz y algunas veces albinismo parcial.

Hay infecciones cutáneas comunmente y algunas verrugas.

Se ha visto dermatitis seborreica, lo cual es un hecho muy común en pacientes con daño cerebral. Esta seborrea es tanto más marcada cuanto mayor es el daño neurológico. Algunos pacientes tienen dermatitis atópica de difícil manejo. Asimismo es frecuente la queratosis folicular, sequedad de la piel y cierto grado de hirsutismo.

Es oportuno señalar que el eczema se presenta también en otros trastornos asociados con deficiencias globulínicas, tal como el Síndrome Wiskott-Aldrich.

*Ataxia telangiectasia y trastornos cutáneos similares.
Su relación con malignidades,*

Epstein y colaboradores examinando 17 historias familiares de sus pacientes encontraron historia de cáncer muy frecuente, de todos los tipos. Recordemos que los pacientes con ataxia telangiectasia mueren frecuentemente de linfosarcomas. En la autopsia se ha encontrado gran reducción del tamaño del timo. Después del informe de Red y Cols, en 1966, 4 de ellos han muerto, 2 murieron de linfosarcoma y 2 de neumopatía. La hermana de uno de los pacientes más recientes de dichos autores murió asimismo de linfosarcoma y presumiblemente tenía ataxia telangiectasia. Uno de los pacientes originalmente informado por estos mismos autores desarrolló leucemia aguda.

Epstein y Cols, hacen una comparación entre A.T. y otros trastornos genéticos con manifestaciones cutáneas y neurológicas. Consignan asimismo que la ataxia cerebelosa se ha visto asociada con la enfermedad de Hartnup y el Síndrome de Cockayne. Ya hemos dicho que la enfermedad de Hartnup se caracteriza por un trastorno del metabolismo del triptófano con aminoaciduria y la erupción pelagroide ocurre en áreas expuestas. En el síndrome de Cockayne hay también sensibilidad a la luz y envejecimiento prematuro de la piel. Los estudios histopatológicos del cerebro han revelado una degeneración progresiva. Enanismo y sensibilidad a la luz son también signos sobresalientes de la enfermedad de Bloom y dos pacientes han muerto de leucemia, hecho similar a las linforeticulopatías observadas en la A.T.

La piel de los pacientes jóvenes con xeroderma pigmentosa recuerda la piel también expuesta al sol de los pacientes con A.T.

En el Síndrome de Rothmund-Thomson se combina poiquilodermia, alopecia del cráneo, enanismo, hipogonadismo, cataratas y algunas veces anomalías óseas. Pues bien, Rook y Whimster creen que los pacientes antiguos con esta distrofia cutánea congénita tienen tendencia a desarrollar malignidades cutáneas en la piel expuesta al sol.

La disqueratosis congénita es un trastorno ligado al sexo que algunas veces se asocia a la anemia de Fanconi. Pues bien, estos pacientes tienen también pigmentaciones moteadas de la piel expuesta al sol, entre otros síntomas. Landau y Cols, han encontrado que las células de pacientes con anemia de Fanconi revelan en los cultivos rotura de las uniones cromosómicas, similares a las encontradas en la Enfermedad de Bloom.

En resumen A.T. tiene muchas similitudes con algunos de los otros trastornos hereditarios recesivos, tal como el síndrome de Cockayne, la enfermedad de Hartnup, la enfermedad de Bloom, enfermedad de Rothmund-Thomson, Werner, de la idiocia Xerodérmica, de De Sanctis-Cachione y disqueratosis congénita.

6.—*Síndrome del nevus basocelular o carcinoma nevoide basocelular*

Es un cuadro caracterizado por una epiteliomatosis basocelular hereditaria nevoide, a la cual se asocian otras malformaciones cutáneas y extracutáneas.

Se cree que es un proceso hereditario, autosómico de alta penetrancia y de expresión variable que interesa no sólo al dermatólogo sino también al oncólogo, al radiólogo, al endocrinólogo, al genetista y al pediatra. Se ha informado agenesia del cuerpo calloso, gliomatosis, hidrocefalia, anomalías en el tamaño de los ventrículos laterales y atrofia cerebral unilateral. Binkley y Johnson, así como Boyer y Martín han encontrado en algunos casos bajo nivel intelectual y un caso informado por Stevanovic tenía el nivel intelectual en el límite inferior (Fig. 31).



Fig. 31

Síndrome del Nevus Basocelular. Obsérvense múltiples nevus en cara y epitelomas en surco nasogeneano y en labio inferior.

VII. TRASTORNOS NEUROCUTANEOS CON SORDERA.

La sordera neurosensorial puede asociarse con otros trastornos, entre ellos deficiencia mental y anomalías cutáneas. Muchos niños con inteligencia normal y sensibilidad auditiva son enviados a escuelas para sordos o para débiles mentales por ignorarse la causa real de su incapacidad para comunicarse: la afasia receptiva. Esto debe evitarse estudiando bien cada caso. Estos niños están incapacitados para comprender el lenguaje y por ese motivo no pueden hablar, aún cuando no sean sordos ni sufran debilidad mental. La inteligencia no verbal de estos niños es normal y a veces superior a la media. La afasia receptiva puede ser congénita o adquirida.

Lo importante para el objeto de nuestro estudio es que antes de establecer el diagnóstico de afasia receptiva, hay que descartar las causas primeras de las logopatías, sordera, trastornos psíquicos y debilidad mental.

El dermatólogo es útil en el equipo que estudia estos casos, puesto que la sordera neurosensorial puede asociarse con deficiencia mental y trastornos cutáneos.

En verdad el equipo lo deben formar un otorrinolaringólogo, un neurólogo, un logopeda y un dermatólogo. Se citan;

1.—**Síndrome** Laurence-Moon Biedl. Se hereda por carácter **autosómico** recesivo.

2.—**Síndrome** de Pierre-Robin. Al cual MacKenzie lo considera como variante del síndrome del primer arco branquial, dentro del cual incluiría también el Treacher-Collins y el Síndrome de Klien-Waardenburg.

3.—**Síndrome** de Cockayne. Presenta múltiples síntomas tales como enanismo, anomalías musculoesqueléticas con miembros muy largos y manos y pies muy grandes y orejas en proyección. Además lipodistrofia de la cara, fotosensibilidad, retinitis pigmentaria, sordera, *deterioro mental* e inmadurez sexual.

Hay que recordar que en el xeroderma pigmentoso puede haber sordera perceptiva.

4.—*Síndrome de De Sanctis Cacchione*. Es una forma de xeroderma pigmentoso en el cual hay además de las manifestaciones cutáneas, trastornos del crecimiento, microcefalia, retardo mental severo e hipogonadismo. Conjuntamente con la forma corriente de xeroderma pigmentoso son condiciones hereditarias, causadas por un gen autosómico recesivo. Suele haber además sordera y coreoatectosis.

5.—Hay quien individualiza la enfermedad de *Hunter*, que solamente sería una de las manifestaciones del Gargolismo, en la cual no habría opacidad corneal. La sordera se debe a malformación e hiperosificación de los huesos craneales, siendo pues la sordera del tipo de conducción.

No parece aceptable la separación del Síndrome de Hunter.

6.—*Síndrome neuroectodérmico progresivo*.

Descrito por Flynn y Aird en 1965, en una familia de 68 personas en 5 generaciones. Se observó sordera neural bilateral con ataxia, neuropatía periférica, retinitis pigmentosa, deterioro mental, atrofia de la piel y del tejido subcutáneo. Además la cicatrización de las heridas es muy difícil y conduce a úlceras crónicas. Este cuadro, de carácter dominante recuerda lo que se observa en otros trastornos neurocutáneos tales como el síndrome de Cockayne, Rufsum, De Sanctis Cacchione y Werner.

7.—*Síndrome de Helweg-Larssen* o anhidrosis familiar con neurolaberintitis, es una entidad rara aparentemente determinada por un gene dominante. Se observa anhidrosis o hipohidrosis marcada con neurolaberintitis que se desarrolla en la 4ª década. Sin embargo no hay anomalías del cabello y de los dientes.

VIII. OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON RETARDO MENTAL

Agrupamos en este apartado ciertos síndromes hereditarios complejos con compromiso cutáneo en los que también hay retardo mental. Desde luego que varios de ellos podrían ser ubicados en otros apartados. Ello depende de la conveniencia de la exposición en cada caso particular. Hasta que se conozca el trastorno bioquímico íntimo se podrá formular una clasificación científicamente válida.

1.—*Cutis Verticis Girata*

Es una conformación poco común de la piel cabelluda caracterizada por surcos que dan a la misma una apariencia de giros o coarrugada. Me Dowall y Cowan en 1893 informaron la asociación con retardo mental. Polan y Butterworth en 1953 la dividieron en un grupo primario atribuido a simple hipertrofia, anomalías de desarrollo o regresión a una forma inferior de vida; un grupo secundario debido a traumas, cambios inflamatorios, tumores y nevos y en un grupo misceláneo caracterizado por proliferación de tejido resultante de acromegalia, sífilis, mixedema, cretinismo, leucemia, esclerosis tuberosa y acantosis nigricans.

El tipo primario clásico, se presenta predominantemente en varones con retardo mental, que se desarrolla insidiosamente entre los 20 y 30 años. El tipo común ocurre en el vértex, pero también se puede encontrar en las regiones

temporal, facial, frontal u occipital. Hay formas abortivas. Algunas veces, el interesamiento de la frente y la cara es tan pronunciado que recuerda las facies leoninas de la lepra.

Fischer y Foerster, han sugerido que esta entidad representa una regresión a forma inferior de vida y citan su presencia en ciertos animales como pumas, bulldogs, leones y tigres.

Merlender descubrió nueve casos de Cutis Verticis Gyrate atípicos interesando el cuello, la frente, y el escroto. Se refiere asimismo a los casos descritos por Ota, Stühmer y **Borne**, que asentaban en la frente así como a otro localizado en mano y antebrazo derechos descrito por Zeitanoglu y Atal.

Nosotros hemos visto cutis verticis gyrate interesando la frente y la cara en un paciente con Síndrome del Nevus Basocelular, que además presentaba múltiples angiomas capilares, fibromas y los nevos basocelulares.

2.—*Síndrome de Moynahan.*

Se caracteriza por alopecia, deficiencia mental y ataques epilépticos. Es probablemente familiar.

3.—*Displasias congénitas.*

a) *Síndrome de Apert.* (Acrocéfalo Sindactilia).

b) *Síndrome de Cornelia de Lange.* Se caracteriza por deficiencia mental severa y retardo del crecimiento, combinados con múltiples anomalías ectodérmicas. Las manifestaciones cutáneas comprenden hipertrichosis, cutis marmorata, características faciales y alisamiento de pliegues, línea simiana.

Descrito por Cornelia de Lange, pediatra alemana en 1933. Después que Ptacek y Cols, y Jervis y Stimson revisaron el síndrome en 1963, se ha estimulado el interés por este cuadro.

Se observan también anomalías esqueléticas, trastornos congénitos del corazón, hipoplasia genial y muy característico llanto Sindactilia o polidactilia, dientes espaciados, facies característica, cierta hipertrichosis, línea simiana. La etiología permanece incierta, habiéndose incriminado la consanguinidad, ingestión de drogas; siendo esto poco probable. No hay predominancia racial o sexual, las anomalías cromosómicas han resultado contradictorias. Se cree que el síndrome es probablemente debido a herencia de un factor autosómico recesivo (**Fig. 32**).

c) *Síndrome de Papillon-Le agite o síndrome oral-facial-digital (OFD)*

Es un proceso congénito fundamentalmente caracterizado por un frenillo anormalmente desarrollado, fisuras en labios y hendiduras en lengua y paladar, temblor familiar, sindactilia y deficiencia mental. Se transmite por herencia dominante y aparentemente se limita al sexo femenino.

La piel tiene apariencia granulosa y seca, puede haber alopecia, posición defectuosa de los dientes, hipoplasia de los cartílagos de las alas de la nariz y hendidura de labio superior. La raíz nasal es ancha y por hipoplasia de los zigomáticos la región medio facial es aplanada; hipertelorismo.

La malformación de los dedos consiste en clinodactilia, sindactilia, braquidactilia y polidactilia; el grado de retraso mental puede ser mediano, lo cual permite a buen número de estos pacientes contraer matrimonio.



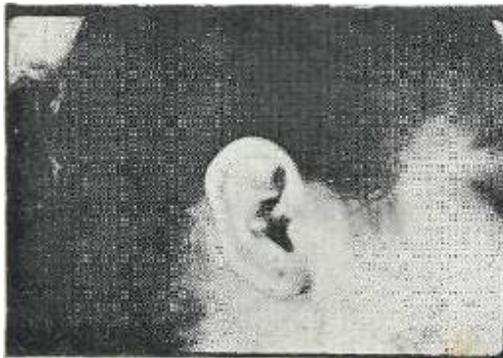
32-A



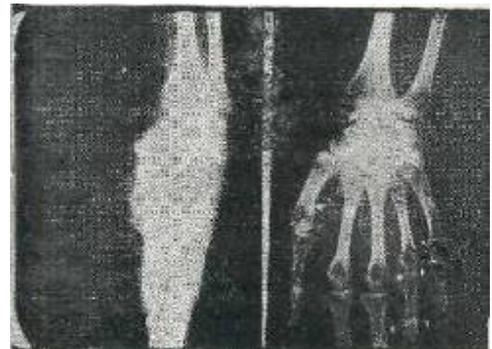
32-B

Fig. 32

Síndrome de Cornelia de Lang: En A) Características faciales (cejas casi confluentes sobre la nariz, ojos inclinados hacia afuera y abajo, dientes separados). E) Dedo supernumerario. C) Línea capilar muy baja. D) Articulaciones de codos y huesecillos carpianos anormales.



32-C



32-D

d) *Incontinencia Pigmenti*.

Ocurre casi exclusivamente en mujeres. Aunque puede presentarse al nacer, se ha informado más comunmente al final del segundo año.

Inicialmente se observan vesículas y ampollas en una base eritematosa infiltrada. Las lesiones pueden disponerse linealmente o en grupos y ser muy pruriginosas.

Se observan pápulas alternando con vesículas y ampollas. Poco a poco las ampollas son menos frecuentes y en su sitio aparecen lesiones liquenoides, hipertróficas en disposición lineal, pudiendo también ser verrucosas y posteriormente se observan figuras grises u oscuras dispuestas linealmente sobre todo a los lados del tronco o en las extremidades. La pigmentación puede disminuir lentamente y aún pueden aparecer áreas despigmentadas y atroficas. Histológicamente pareciera que el pigmento hubiera caído fuera de la epidermis. Hay eosinofilia en el líquido de las ampollas nuevas (Fig. 33).

Asociados con el trastorno pigmentario se pueden observar anomalías óseas o cartilaginosas tales como xifoescoliosis, costilla y vértebras supernumerarias, trastornos congénitos del corazón, hernia umbilical, alopecia circunscrita, oncodistrofias, malformaciones dentarias o falta de algunos dientes, anomalías de la córnea, coroides, iris, retina y del vitreo y cristalino, en el nervio óptico y aún gliomas, nistagmus, estrabismos y anisocoria. Asimismo anomalías del sistema nervioso y retardo mental, microcefalia y atrofia cerebral.

El trastorno es congénito y hereditario. Lenz cree que es transmitido por un cromosoma que actúa como dominante en la mujer y es letal en el hombre. Pfeiffer cree es debida a un gene dominante autosómico ligado al sexo.

Hay una variedad acromiante, que plantea diagnóstico diferencial con los nevos acrómicos, anémicos y otros.

e) *Dispíasia Ectodérmica Anhidrótica*. (Síndrome de Christ-Siemens).

Se caracteriza por ausencia parcial o total de glándulas sudoríparas y de otros apéndices epidérmicos y por hipo o anodontia.

La mayoría de los casos corresponden al sexo masculino y a diversas razas.

La herencia está determinada por un gene recesivo e incompleto en el cromosoma X con expresividad variable.

Estudios recientes parecen demostrar que un gene recesivo vinculado al sexo está interesado en el cuadro y que pueden haber algunas manifestaciones en mujeres portadoras.

Se caracteriza por reducción o ausencia de sudoración, hipotricosis, cabellos secos, cortos y finos, los incisivos, caninos y bicúspides son cónicos pero lo más común es la hipo o anodontia.

Prominencias frontales y mentonianas, nariz en silla de montar, labios gruesos y evertidos, orejas grandes, piel suave y seca finamente plegada con apariencia de vejez prematura, rinitis atrófica frecuente con reducción del gusto y del olfato, escaso desarrollo de glándulas mucosas con disfagia, diarrea, y susceptibilidad a afecciones respiratorias (Fig. 34). Reed y Cols, encontraron en un caso autopsiado ausencia de glándulas mucosas en faringe, laringe, traquea, bronquios y parte superior del esófago. Esto podría ser la causa de la susceptibilidad de estos pacientes a las afecciones respiratorias.

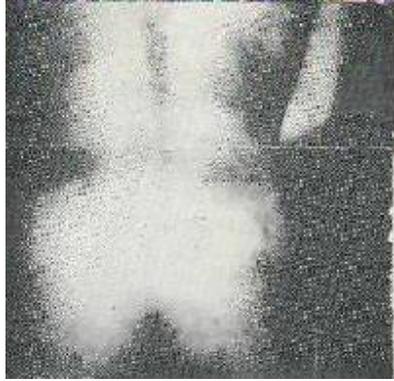


Fig. 33
Incontinentia Pigmenti.
Distribución típica de lesiones
en período final.

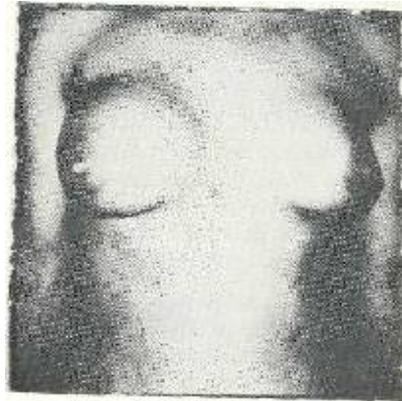


Fig. 34
Displasia Ectodérmica anhidró-
tica. Obsérvese la hipotricosis
del cráneo, cejas y pestañas.
(Cortesía del Dr. H. Láinez)



Fig. 35

Caso de Displasia Ectodérmica con hipodontia e hipohidrosis, pero con hipotrijuja poco marcada (casos **similares** han sido señalados por Rossman). Típica nariz en silla de montar.

En el 30-50% de los casos hay deficiencia mental. Entre los pacientes se pueden observar casos leves (Fig. 35). Opinan los autores citados que aunque clásicamente la forma anhidrótica e hidrótica se han agrupado juntas, el tipo hidrótico es un desorden de la queratinización, en tanto que el tipo anhidrótico es básicamente un desorden por deficiencia.

Los síndromes asociados al anterior son:

1.—*Helweg-Larssen* o anhidrosis familiar con neurolaberintitis. que ya consignamos en el Apartado VII.

2.—*Síndrome de Berlín*. En el cual la facies recuerda la del síndrome de Christ-Siemens. El desarrollo físico y mental es deficiente y la erupción de los dientes es retardada también, pero no son cónicos. Hay pigmentación moteada de la piel que es delgada y seca, la de las palmas f plantas es gruesa, se observa sudoración reducida y probablemente el gene responsable sea autosómico recesivo.

3.—*Displasia Ectodérmica Hidrótica*. La herencia de éste es determinada por un gene autosómico dominante, no es muy rara, el árbol genealógico más amplio conocido está en el Canadá.

Presenta las siguientes manifestaciones: distrofia ungueal, paroniquias frecuentes, piel gruesa en pulpejos de dedos y en articulaciones digitales así como en rodillas y codos.

Hiperqueratosis difusa palmo plantar, cabello **fino**, seco, ralo o ausente. La sudoración es normal **así** como los dientes pero presentan tendencia a caries precoces.

El desarrollo mental aunque a veces es normal, otras es severamente deficiente.

f) *Hipoplasia dérmica focal*

Los defectos congénitos de la piel pueden presentarse aisladamente o asociados con los de otras estructuras tales como ojos, huesos, dientes o cartilago. Goltz y Cols, en 1962 publicaron cambios de esta naturaleza en 3 niños y la llamaron hipoplasia dérmica focal.

Liebermann en 1935 informó el primer caso en una adolescente con telangiectasia, atrofia, pigmentaciones y vegetaciones, así como trastornos dentarios y la biopsia reveló ausencia focal de la dermis. En 1941 Cole y Cols, publicaron otro caso con importantes anomalías óseas tales como sindactilia de manos y pies.

Uno de los casos de Goltz y Cols, presentó severa deficiencia mental y recalcaron la frecuencia de defectos similares en los familiares del sexo femenino, observando la alta incidencia de abortos en los ascendientes y anotaron la posibilidad de que el trastorno no solamente ocurra en mujeres, sino que podría ocurrir que hubiera incompatibilidad de sobrevivencia de fetos masculinos más allá de los primeros meses de gestación. Howel en 1965 encontró áreas de lipomutosis con células que creyó diferentes de la hipodermis. Cásala y Cols, en 1966 hicieron una síntesis, de los casos publicados hasta entonces e incluyeron la entidad entre las polidispasias. Ruiz Godoy y Peniche en el mismo año informan el primer caso estudiado en Méjico y propusieron el nombre de enfermedad de Liebermann-Cole.

Hernández Pérez y Díaz Perallón en 1969 informan un caso en asociación con rubéola materna y revisando la literatura pertinente discuten la posible influencia de los factores externos sobre el feto como factor determinante. Daly **no** está de acuerdo en que se llame a este síndrome, "Hipoplasia Dérmica Focal", pues los cambios óseos, las deformidades de pies y manos, los cambios dentarios y oculares no son abarcados por aquel nombre. Se han descrito casos que, excepto por los cambios dérmicos, ausentes, son verdaderamente iguales y caerían dentro del Síndrome de Hipoplasia Dérmica Focal (Fig. 36).

4.—*Conectivopatías Congénitas*. . .

a) *Síndrome Hürler (Gargollsmo)*

Se encuentra producción alta de a. mucopolisacáridos, almacenamiento de los mismos, excreción de condrotin —sulfato B y de heparitin— sulfato, se observa alteración generalizada del tejido conectivo, hidrocefalia, sordera y deficiencia mental.

La piel es gruesa, la lengua grande, los dedos se disponen en garras, hay opacidad corneal, infantilismo genital. Y anomalías óseas.

Danés y Bearn en 1966 y 1967 informaron que los cultivos de fibroblastos de la piel de pacientes con Síndrome de Hürler contenían granulos metacromáticos evidenciados con el azul de toluidina O, y el Alcian-Blue, en cambio los

**A**

Fig. 36. Hiploplasia dérmica focal

En A) se ve plegamiento epidérmico por la hipoplasia dérmica en esos sitios. En, B) y C) se aprecia sindactilia en mano. En D) facies de deficiente mental con nariz aplanada y macrocórnea y en E) Anormalidad de ventrículos laterales.

**D**

fibroblastos normales no los contenían. En 4 familias los fibroblastos de los padres clínicamente normales mostraban granulaciones metacromáticas y existían células gargólicas. Hay trisomía 21 (Fig. 37).

b) *Síndrome de Bary-Moens y Dierckx*

Este síndrome ha sido aislado en 1967 y consiste en la asociación de un aspecto parecido a la progeria, retraso de la estatura y del peso, cutis laxa y fruncida y retardo mental.

Histológicamente se puede observar hipoplasia del tejido. Los autores no encontraron trastorno cromosómico en su primer caso (Fig. 38).

5.—**Consignamos** en este apartado *cienos cuadros clínicos que pueden acompañarse* de retardo mental, tales como:

a) *Síndrome de Rolmund-Thomsen o poiquilodermia congénita*. Probablemente es determinado por un gene autosómico recesivo. Los síntomas comienzan a hacerse aparentes a los 6 meses más o menos; estos consisten en atrofia, telangiectasias, pigmentación y despigmentación de la **piel** que al final semejan una radiodermatitis. Hay fotosensibilidad y desarrollo de queratosis verrucoides. En el 40% de los casos hay cataratas bilaterales. El desarrollo físico es retardado y a veces son enanos. Puede haber hipogonadismo.

Aunque el desarrollo mental es usualmente normal, algunas veces puede estar retardado.

b) *Síndrome de Marisnesco Sjogren*

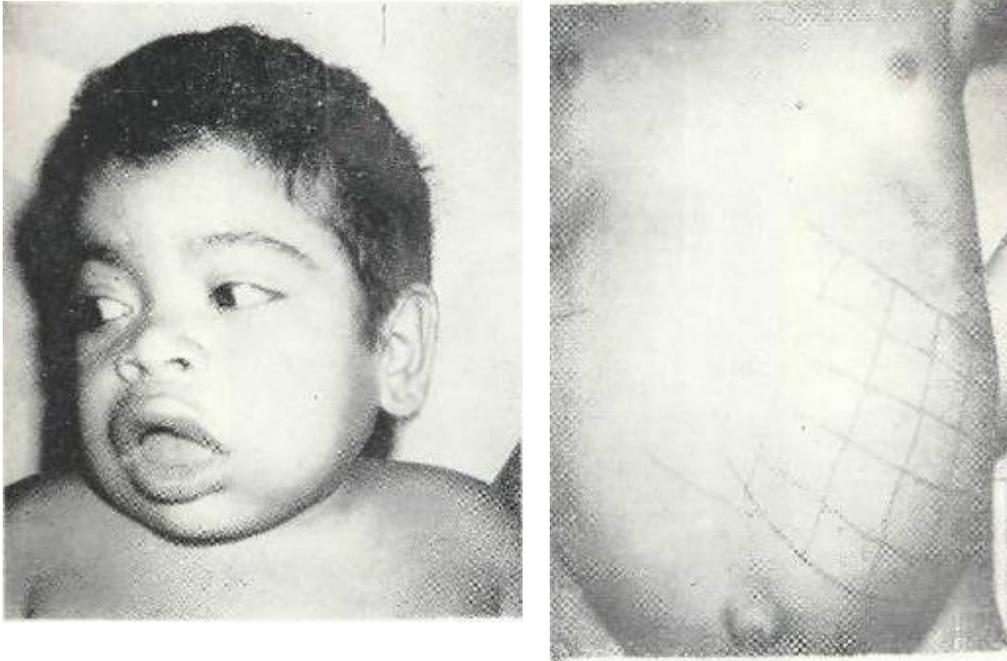
Probablemente determinado por un gene autosómico recesivo, se caracteriza por ataxia cerebelosa acompañada de mistagrno retardado y horizontal y de disartria. El crecimiento es rotatorio, hay hipotonía muscular y defectos del esqueleto. La deficiencia mental suele ser severa.

c) *Disqueratosis Congénita*. Casi todos los casos informados corresponden a hombres y se cree que es determinado por un gene recesivo parcialmente limitado al sexo. Los síntomas parecen relacionados con el síndrome de Fancony. Por ello se ha sugerido que pueden representar expresiones variables de un mismo gene. Sin embargo las formas completas muestran diferencias claras.

Los síntomas esenciales son: atrofia y pigmentación de la piel, distrofia ungueal y leucoplasia. Los cambios de la pigmentación alcanzan su mayor desarrollo de los 3 a los 5 años. Se observa aspecto reticulado gris o café, más aparente en el cuello pero que puede envolver toda la piel, esta es atrófica y hay telangiectasias, dando aspecto poiquilodérmico, las palmas y las plantas pueden ser muy gruesas e hiperhidróticas y se forman ampollas con los traumas.

Pueden haber erosiones de la lengua y la mucosa bucal seguidas de leucoplasia, iguales cambios pueden verse en la conjuntiva de los párpados, pudiéndose obliterar el orificio lagrimal produciendo lagrimeo. Puede haber leucoplasia ano rectal con estenosis y cambios similares pueden presentarse en el tracto gastro intestinal y en las mucosas urogenitales.

La incidencia de cáncer en las leucoplasias es alta, el desarrollo físico y mental algunas veces es retardado, los dientes pueden ser defectuosos y el cabello seco y áspero. Hitch consigna que la mentalidad subnormal se ha encontrado en estas pacientes más a menudo de lo que comunmente podría ocurrir.



B

Fig. 37

Niño gargólico con sordera, deficiencia mental, lengua gande, en protrusión (A). Hipotonía y hepato-esplenomegalia (B). Múltiples anomalías óseas. Presenta costillas en forma de paletas, silla, turca deformada; así como vértebras y huesos de manos (C).

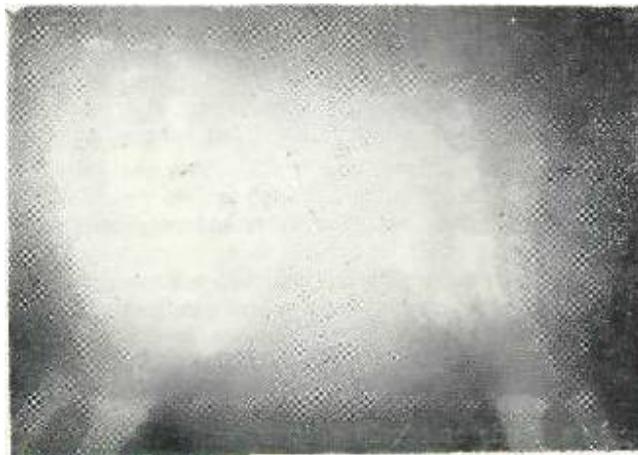




Fig. 38

Caso que encaja en la descripción del Síndrome de Barys-Moens y Dierckx. La paciente tiene retraso de estatura y de peso, cutis laxa y retraso mental

d) *Queratosis Folycularis* (Enfermedad de Darier). Muy conocida por los dermatólogos, es llamada también Zoospermosis; es una dermatosis rara caracterizada por pápulas hiperqueratóticas de color café y masas papilomatosas que tienden a localizarse en las áreas seborreicas. Nos limitaremos a consignar que Cockayne ha informado en muchos casos baja estatura y deficiencia mental y Svendson y Cols. encontraron "anormalidades psíquicas"¹ en 16 de 36 pacientes estudiados. Setzler y Flint estudiando tres generaciones de una familia con queratosis folicularis encontraron 11 personas con la enfermedad, de las cuales 5 tenían historia de episodios sicóticos y 3 fueron deficientes mentales. Finalmente Medansky y Cols, estudiando 5 pacientes desde el punto de vista psicológico, concluyeron que el aislamiento social producido por el trastorno mental severo unido a un defecto orgánico que altera la habilidad para la adaptación, explicaría la incidencia del deterioro mental.

c) *Dermatosis íctiosiformes con complicaciones neurológicas.*

La ictiosis es una manifestación frecuente en trastornos genéticos asociados a complicaciones neurológicas que incluyen a veces deficiencia mental (Reed):

1.—*Síndrome de Sjogren-Larsen*. Estos autores describieron la asociación de ictiosis, parálisis espástica y retraso mental. Algunas veces hay también retinitis degenerativa. Publicaron la observación de 28 pacientes que procedían de Vasterbotten en Suecia en donde es común el matrimonio entre consanguíneos. Estimaron que el síndrome se transmite por una herencia autosómica-honohíbrida de tipo recesivo.



Fig. 39
Niño con eritrodermia ictiosiforme congénita,
asociada con estatura muy baja para su edad
y retardo mental.

En 1932 Pardo Castelló y Faz ya habían presentado ante la asociación dermatológica de Cuba el primer paciente con este síndrome con el título de ictiosis y enfermedad de **Little**. La paciente era una niña con ictiosis que presentaba contractura de ambas extremidades y retraso mental. A estos autores pues hay que adjudicarles el mérito de la primera descripción de este síndrome. Red y Hejjer presentaron los trastornos dermatológicos asociados de 10 pacientes estudiados en California y Suecia posteriormente los de 3 nuevos enfermos y establecen claramente la diferencia con la eritrodermia ictiosiforme congénita y con la enfermedad de Netherton y de Conradi. Estos autores concluyen en que estudiando pacientes en hospitales para deficientes mentales, se encontrarían muchas asociaciones con ictiosis y trastornos del crecimiento¹ del cabello. En efecto, anomalías en la estructura del cabello pueden verse asociados a homocistinuria (síndrome de mala absorción de metionina) y argininosuccinaciduria, asociados con deficiencia mental y otros síndromes neurológicos.

2.—*La Eritrodermia Ictiosiforme Congénita*. Puede presentar como defectos asociados, retardo mental, estatura baja y otras anomalías del desarrollo (Fig. 39). También la *ictiosis vulgaris*, variedad ligada al sexo, revela signifi-

Tabla

CLASIFICACION DE LAS DERMATOSIS ICTIOSIFORMES

(según Reed)

<i>Desorden</i>	<i>Presente al nacer</i>	<i>Herencia</i>	<i>Hechos asociados</i>
Ictiosis vulgaris	No	Autosómica dominante	Atopia a veces
Ictiosis ligada al sexo	Sí	Ligada al sexo	Cambios en la córnea
Eritrodermia ictiosiforme congénita Tipo ampollar (Hiperqueratosis epidermolítica)	Sí	Autosómica dominante	
Eritrodermia ictiosiforme congénita (no ampollar)	Sí	Autosómica recesiva	
Síndrome de Sjogren Larsen	Sí	Autosómica recesiva	Deficiencia mental Degeneración retiniana Tetraplegia
Síndrome de Conradi (condrodistrofia calcifans)	Sí	Autosómica recesiva	Contracturas, acortamiento de huesos, cataratas
Enfermedad de Netherton	Sí	¿Autosómica recesiva?	Deficiencia mental cabello "en bambú", atopia
Eritroqueratodermia Variabilis	A veces	Autosómica dominante	
Ictiosis ligada al sexo con deficiencia mental e hipogonadismo	Sí	Ligada al sexo	Deficiencia mental, hipogonadismo
Ictiosis Lamelar	Sí	Autosómica recesiva	
Hombre porcupine (Familia Lambert)	Sí		
Eritrodermia ictiosiforme congénita unilateral	¿teratogénica?		Deformaciones óseas unilaterales
Ictiosis con Síndrome de Down	No	Cromosómica	Signos de mongolismo

cantes asociaciones con retardo mental, anormalidades esqueléticas y con hipogonadismo pituitario, como para suponer que el hecho es fortuito. La ictiosis vulgaris, variedad dominante, no se ha visto asociada con retardo mental. Presenta una significativa asociación con utopia.

3.—*Síndrome de Conradi* (Condodistrofia Punctata Congénita).

La mayoría de los observadores afirman que hay deficiencia mental. Lo más sobresaliente del cuadro es eritrodermia ictiosiforme pronunciada, que desaparece después de varios meses del nacimiento. Hay también cortedad de fémur y húmero, flexión de codos y rodillas, con resistencia a la extensión pasiva, catarata congénita y otros defectos congénitos, como atrofoderma, incontinencia pigmenti y pseudopelada.

El retardo mental no se logra observar bien, porque muchos de los casos mueren poco después de dos años.

4.—*El Síndrome de Rud*, aún no está totalmente establecido. Se observa ictiosis, deficiencia mental, epilepsia, infantilismo sexual y en uno de los casos del propio Rud hubo además diabetes lipodistrófica y **acantosis nigricans**.

Se puede confundir con casos de **mongolismo**, con ictiosis ligada al sexo cuando se asocia a deficiencia mental y epilepsia (Linch). La tabla siguiente resume estas entidades.

f) *Síndrome de Prader-Willt* Se caracteriza por retraso mental, obesidad, hipotonía muscular, estatura baja e hipogonadismo y a menudo diabetes sacarina.

La etiología se desconoce. Pareciera haber una transmisión autosómica recesiva.

IX. HIPERTRICOSIS.

La hipertricosis puede definirse como el crecimiento de pelo en cualquier parte del cuerpo en exceso de la cantidad usualmente presente en personas de la misma edad, raza y sexo.

Ciertas hipertricosis se asocian a retardo mental.

La hipertricosis universal congénita se manifiesta en dos formas clínicas probablemente distintas genéticamente. La hipertricosis lanuginosa puede ser congénita o adquirida. La primera tiene dos formas clínicas: "cara de perro" que se asocia comunmente con hipo o anodontia, deformidades del conducto auditivo externo y retardo mental; y la forma "cara de mono".

La hipertricosis nevoide es un trastorno circuscrito aislado o asociado a otras anormalidades nevoideas.

Pillsbury ha observado hipertricosis asociada a anormalidades dentarias.

Ebling y Rook postulan que "el crecimiento exuberante de las encías como un defecto congénito aislado no es raro. La asociación con hipertricosis profusa del tronco, miembros y cara se ha informado en muchas ocasiones"¹. Nosotros informamos al Segundo Congreso Dermatológico Centroamericano un caso de hipertricosis profunda con agrandamiento gingival congénito y deficiencia mental severa de carácter familiar (Fig. 40). Byars y Sornat han informado también hipertricosis asociada con fibromatosis gingival hereditaria.



Fig. 40

Hipertricosis con agrandamiento gingival en niña retrasada mental. Los hermanos de ella tienen hipertricosis también.



Por otra parte entre la hipertrichosis que acompañan a trastornos hereditarios tenemos también la que se presenta en el síndrome de Hurler. En las formas más abortivas de este síndrome el crecimiento del pelo puede aparecer hasta después de la pubertad. Hay también hipertrichosis asociada a retraso mental en el síndrome de Cornelia de Lange.

El hirsutismo idiopático o constitucional es la más frecuente forma de hirsutismo que se presenta en los servicios dermatológicos y aún en Endocrinología y Ginecología. Se han observado casos aislados de hirsutismo a los que se ha asociado deficiencia mental.

X. NEVOS Y OTROS DEFECTOS DEL DESARROLLO

Los defectos del desarrollo ocurren muy frecuentemente y Rock los estima en un 2% de los nacimientos. Este mismo autor expresa que en términos generales se pueden clasificar como debidos al ambiente y a causas genéticas. Las causas ambientales produciendo injuria al embrión o al gene antes de la fertilización. Los defectos genéticos pueden ser transmitidos por los padres o surgir como una nueva mutación.

Algunas veces un defecto idéntico puede en un individuo ser genético en su origen y en otro, ser producido por un factor ambiental conocido; tales malformaciones se conocen con el nombre de Fenocopias. Muchos defectos, incluyendo casi todas las malformaciones circunscritas conocidas como nevus, son de origen desconocido. El grupo de anomalías del desarrollo de la región branquial es muy rico. Los síndromes del complejo del primer arco branquial son:

- 1.—Disostosis mandíbulo facial o síndrome de Treacher Collins.
- 2.—Disostosis mandibular.
- 3.—Discefalia mandíbulo-oculofacial o síndrome de Hallerman-Streiff.
- 4.— Displasia oculo-aurículo vertebral o síndrome de Goldenhar.

Algunos de estos presentan retardo mental como el S. de Goldenhar.

Causas ambientales. El feto es más vulnerable durante los primeros meses, y es en periodo que los factores nutricionales, infecciosos y químicos actúan. Las adherencias amnióticas, que anteriormente se invocaban como causa de muchas malformaciones, son más bien consecuencia y no causa de tales defectos.

Entre los factores ambientales que se creen más importantes como causa de defectos del desarrollo se encuentran: (I) *Las drogas*, ya es sabido que muchas drogas y otros agentes químicos administrados en los primeros meses de la preñez, pueden ser causa de malformaciones. Entre las más importantes están los anti-mitóticos y antibióticos como la tetracyclina.

La talidomida es ampliamente conocida; se ha incriminado a las fenotiazidas, y aún a los agentes hipoglicemiantes e hipocolesterolémicos. Los citotóxicos presentan alto riesgo.

Hay algunos otros que son menos considerados como teratogénicos.

- 2.—*Agentes físicos.* Por ejemplo irradiaciones X.
- 3.—*Infecciones virales.*
- 4.—*Trastornos circulatorios que causan anoxemia.*

5.— *Trastornos nutricionales.* Diremos que cuando una mal nutrición grave ocurre antes de los 6 meses de edad la actividad mental está muy retardada y tiende a permanecer así por mucho tiempo. Las pruebas psicológicas revelan bajos coeficientes de inteligencia, retardo en el desarrollo mental y en la capacidad de aprender. La electroencefalograma ha mostrado cambios en la forma, frecuencia y amplitud de las ondas cerebrales, incluso en casos de mal nutrición leve.

La sintomatología cutánea en los trastornos nutricionales es muy rica y muy conocida.

Debido a nuestra realidad social es oportuno consignar aquí que el niño mal nutrido es indiferente a su ambiente y por tanto no aprende. Además la reacción del lactante determina en gran manera la respuesta d-2 su madre. Pues bien, entre los primeros efectos de la malnutrición se observa una disminución de la respuesta del niño a los estímulos haciéndolo apático. Esta indiferencia del niño la resta valor como estímulo para la madre y ésta, en consecuencia, tiene pocas respuestas hacia el niño, de tal manera que "apatía provoca aún más apatía y la reacción entre madre e hijo va empeorándose; tendremos en fin un gran defecto del desarrollo mental. Es difícil determinar que aporta la desnutrición por sí misma al retraso del desarrollo mental en los niños desnutridos, porque suele haber coexistencia de otras circunstancias potenciales de riesgo que favorecen una evolución deficiente.

Hay que tener en cuenta no solo el hecho de la desnutrición, sino el momento de la vida en que se presenta para valorar la verdadera relación causal entre la exposición y el daño al sistema nervioso.

6.—*Trastornos endocrinos.* Nos referimos a ellos en el apartado V.

7.—Actualmente se investigan *otros factores* tales como la calidad de las células germinales, la influencia de la edad de la madre, estación, etc.

Muchos síndromes morfológicos macroscópicos que guardan relación con retardo mental, presentan un cuadro constante de anomalías anatómicas macroscópicas morfológicas. Pueden clasificarse en grupos "mendelizante" y "no mendelizante" o fenotípico. Otros síndromes morfológicos son de difícil individualización (Figs. 41 y 42).

Un nevo es un defecto de desarrollo circunscrito de la piel. Para algunos autores el término se circunscribe a aquellas anormalidades derivadas del tejido vascular y otros restringirán el término a lesiones que contienen melanocitos. Estas limitaciones son injustificadas.

Un nevo involucra predominantemente un tejido, el cual generalmente se encuentra en exceso y raramente puede ser deficiente. La displasia local asociada de otros tejidos es común. Actualmente el término hamartoma se emplea más o menos como sinónimo de nevo y finalmente el término sistematizado que se aplica a un nevo implica su distribución sobre una región del cuerpo, pero no necesariamente en relación con un dermatoma o uno ó más nervios espinales o periféricos: Tenemos:

1.—*Síndrome de Sturge-Weber.* Lo describimos brevemente en el apartado de neoformaciones.

2.—*Síndrome del Nevus epidérmico.* Constituye un grupo de malformaciones congénitas de la piel y según su apariencia morfológica incluye el nevus unius lateralis, el nevo epidérmico lineal bilateral y la ictiosis hystrix. Hay algunos elementos que sugieren una relación del nevo epidérmico con la acantosis nigricans benigna y con la eritrodermia ictiosiforme congénita. Después de 1863



Fig. 41-B

Niña de baja estatura, con escoliosis severa, dedos encurvados, membrana interdigital en una mano, cortedad de miembros superiores, cara moderadamente triangular, línea simiana palmar. Epiléptica en quien la ventriculografía mostró atrofia cerebral. Retardada mental. Recuerda el Síndrome de Silver y el de Russell.



Fig. 41-B

Se muestra la membrana interdigital de mano derecha en el caso de la figura anterior.



Fig. 42

Deficiente mental con enanismo, frente prominente, raíz nasal muy aplanada, hipertelerismo y aberturas palpebrales muy chicas. Múltiples anomalías esqueléticas en columna y clavículas y cierto grado de asimetría facial con malformación auricular. Distribución anormal del cabello, boca grande. Tiene algunas características del Tracher-Collins y otras del Goldenhar.

se han informado numerosos casos aislados de nevus **unius lateralis**, asociados a muchas anomalías congénitas. Fretzin y Solomón describieron en sus 28 pacientes multitud de defectos congénitos asociados a nevus epidérmicos: deformaciones vertebrales, cortedad de miembros, gigantismo localizado, quistes óseos, depresión del puente nasal, coxa valga subluxans, hemangiomas. etc., etc. El sistema nervioso estuvo afectado en el 50% de los casos; habiéndose observado¹ epilepsia y diversos grados de trastornos motores y sensitivos y retardo mental. Una paciente con varios nevus epidérmicos lineales requirió una olbectomía temporal izquierda por episodios epilépticos muy repetidos. Hemos estudiado varios casos (Figs. 43 y 44).

3.—*Síndrome de Dury-Van Bogareth*. Es raro y parece determinado por un gene autosómico recesivo. Se observan angiomas sin calcificaciones de la corteza cerebral y de la meninges, asociadas a esclerosis difusa.

Los niños afectados muestran displéjia espástica, epilepsia y retardo mental. Asimismo hay cutis marmorata muy apreciable, acrocianosis con cambios tróficos de las uñas y algunas veces hipertrichosis.

4.—Informes recientes han delimitado un nuevo síndrome neurocutáneo, caracterizado por la asociación de *nevo sebáceo, convulsiones y muchas anomalías del desarrollo*. Lantis y Cols, han informado dos pacientes con *nevo sebáceo de Jadassohn*, asociado con malformaciones de los ojos. Actualmente se considera que la presencia de un nevo organoide puede ser un signo de nevo organoide puede ser un signo de múltiples malformaciones ectodérmicas. Pinol Aguadé y Cols, realizaron el estudio **anatomoclínico** de 40 casos de nevo sebáceo de Jadassohn; describieron tres períodos en la evolución y consideran que es un Hamartoma piloso **pluripotente** derivado de un germen epitelial primitivo muy indiferenciado y que puede dar origen a pelos y glándulas sebáceas y apocrinas maduras, ya sean rudimentarias o hiperplásicas. Constituye una placa un poco elevada de color café o amarillo cafésosa. con una superficie velvética con elevaciones redondeadas más o menos uniformes en tamaño. Aunque puede estar presente al nacer, se puede observar en la niñez y en la adolescencia. Mide de 1-10 cms. comúnmente solitario, puede también ser múltiple y la mayoría se localizan en la cabeza, especialmente en regiones cercanas a las orejas y la frente. Se ha informado asociado a epilepsia, a varios defectos del desarrollo y retardo mental (Rook). Puede haber transformación en neoplasias benignas y malignas. Feuerstein y Mims han informado también la asociación con retraso mental y convulsiones, habiéndose informado posteriormente varios casos con esta asociación (Schimmelpenning. Marden y Venters, Moynahan, Solomón y Fretzin: Lantis, Leyden, Thew y Heaon) (Fig. 45). Se ha informado también asociado a displasias oculares tales como coloboma y dermoides de la conjuntiva, a **engramamiento** de huesos de cráneo y atrofia cerebral. Por todo esto Marden y Venders lo califican de "Síndrome Neorocutáneo".

5.—*Nevus Comedónico*. La mayoría de los niños afectados son normales, pero cuando se asocia con angiomas, encefalotrigeminal o con hipertrofia hemangiectásica, puede haber deficiencia mental.

En un caso de Whyte se trató de una niña de 13 años de edad con nevus comedónico unilateral acompañado de catarata bilateral y cambios electroencefalográficos de microfocos difusos de actividad patológica. En un caso nuestro había nevo comedónico asociado a un síndrome del nevo basocelular y en otro caso se asoció el nevus comedónico a múltiples "quistes sebáceos" en cráneo y a cretinismo. Un factor etiológico común produciendo un error temprano o re-



Fig. 43

Niño con nevus lateralis y deficiencia mental. Obsérvese la expresión facial del paciente.

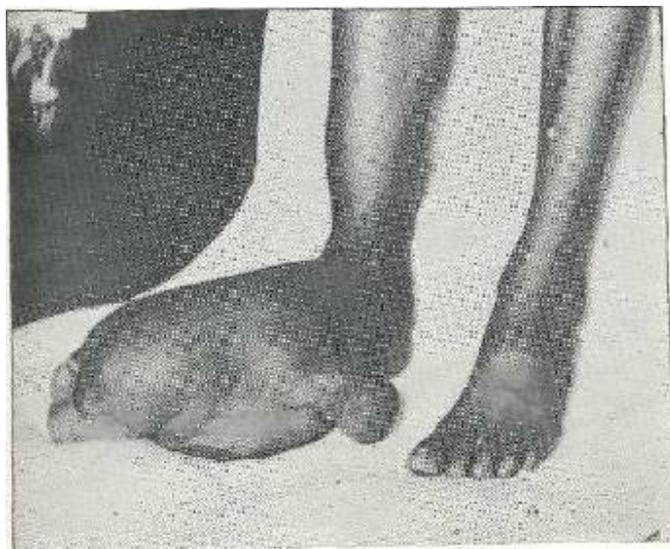
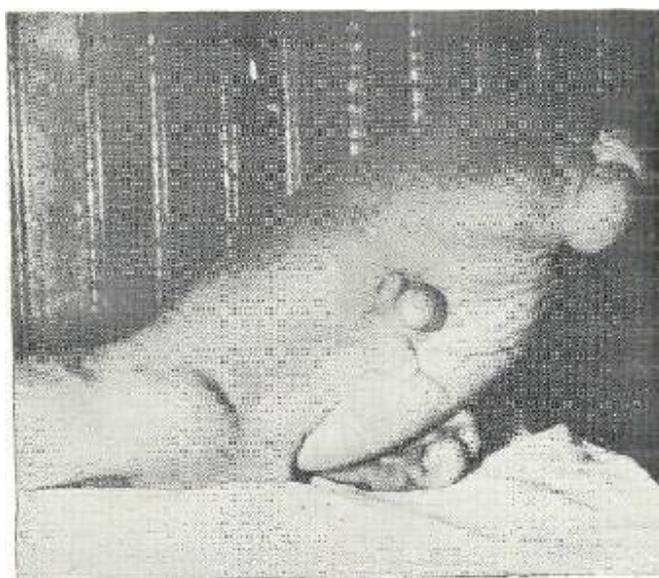


Fig. 44

El Gigantismo localizado en un defecto congénito que se asocia a veces al **nevus** epidérmico



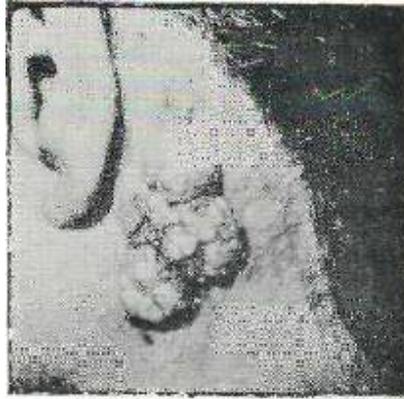


Fig. 45

Nuevo **Cebáceo** de Jadassohn en localización clásica (Retroauricular)

tardado en la diferenciación de células susceptibles, podría explicar el nevus y las cataratas. Desde este punto de vista podría quizá considerarse como una displasia neuroectodérmica.

6.—Ollendorff, de la Universidad de Columbia, propuso en el XITI Congreso Internacional de Dermatología, en 1967, la clasificación de la *Acantosis Nigricans* en cuatro tipos. El mismo había propuesto en el XII Congreso Internacional, la clasificación en tres tipos. Pues bien, este cuarto tipo sería, parte de un síndrome, y no asociada a tumor maligno. La tabla siguiente registra los síndromes a los que asocia este tipo de acantosis nigricans, con su modo de herencia.

TABLA. ACANTOSIS NIGRICANS COMO PARTE DE UN SINDROME

<i>Síndrome</i>	<i>Herencia</i>
Síndrome de Bloom	Recesivo
Síndrome de Crouzon	Esporádico o dominante
Síndrome de Seip	Recesivo
Síndrome de Rud	Recesivo o casos esporádicos.
Diabetes Insulino-resistente	Casos esporádicos
Desorden degenerativo del tracto piramidal.	

Para no citar más que dos de los síndromes mencionados, recordamos que el Síndrome de Crouzon (disostosis cranofacial) se presentó asociado a *a. nigricans* en dos mujeres. El Síndrome de Rud se caracteriza por infantilismo, tetania, epilepsia, anemia y retardo mental.

XI. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA Y CAMBIOS DE LA PIEL

Siempre ha habido interés en conocer la relación entre el psíquico y la piel. Entre las enfermedades psicocutáneas, son muy importantes las injurias a la piel, producidas por la misma persona. Es evidente que tales injurias se presentan en diversas personas y circunstancias. Se pueden observar también entre los deficientes mentales y en la niñez es raro que se presenten en sujetos que no sean retrasados. En general se observan en los adultos.

Las lesiones autoproducidas incluyen los efectos de: mordeduras, golpes, apretamientos, incisiones, excoiaciones, aplicación de sustancias químicas, traumas térmicos, succiones con la boca, picaduras de la piel, frotamientos intensos, lesiones por sentarse largo tiempo en posiciones anormales o sobre objetos inadecuados. Lesiones de eritema ab-igne, pigmentaciones, por permanencia cerca de de los radiadores de calor, etc.

4.—CONCLUSIONES

Se comprende fácilmente lo complejo de los cuadros clínicos que teniendo sintomatología cutánea, se acompañan de deficiencia mental, así como la variada etiología de los mismos y la enorme importancia que tiene su conocimiento.

Generalmente son entidades clínicas que afectan diversos órganos y aparatos, por lo cual interesa su conocimiento a todas las ramas de la medicina.

El agrupamiento que hemos hecho para lograr una exposición ordenada de los diversos cuadros clínicos, puede tener muchas fallas, pero cualquier otra clasificación adolecería igualmente de defectos en este sentido, pues algunos de dichos cuadros podrían ubicarse en más de un apartado según se atiende a uno u otro criterio para su clasificación. Hasta que se conozca el trastorno bioquímico íntimo de cada entidad patológica, se podrá formular una clasificación científicamente válida.

Actualmente hay aún diversas dificultades por ejemplo, para determinar bien la relación entre un determinado síndrome y la aberración cromosómica correspondiente. Es clara en algunos casos pero muy poco evidente en otros.

A medida que avance el conocimiento de los aspectos etiológicos y patogénicos a nivel cromosómico, se podrá actuar contra la cromosomopatía y contra los estados inmunológicos anormales involucrados.

La deficiencia mental recibe cada vez más atención de médicos y de los científicos dedicados a ramas paramédicas. En la comprensión, prevención y Tratamiento de los individuos desafortunados que ostentan estos trastornos, trabajan actualmente psicólogos, genetistas, bioquímicos, anatomistas, enzimólogos, fisiólogos y farmacólogos. Los dermatólogos desempeñamos importante papel en este campo porque muchos síndromes con retardo mental, se acompañan de sintomatología cutánea, que, si bien algunas veces es muy evidente, otras lo es menos, necesitando cuidadosa investigación, y siempre constituye importante elemento para el diagnóstico.

Es necesario que se establezca un diagnóstico diferencial lo más preciso posible, lo cual incluye estudios neurológicos, endocrinológicos, nutricionales, metabólicos, psicológicos, genéticos y otros.

Las instituciones competentes están en la obligación de crear y fortalecer las unidades de estudio y difusión de los conocimientos necesarios para el diagnóstico, prevención, tratamiento y educación de estos seres humanos que derivan mucho beneficio del trabajo debidamente coordinado de los equipos competentes.

La justicia necesita que los médicos digan con la mayor precisión posible, *quiénes son aquéllos que se verían privados de sus derechos civiles y quiénes están exentos de responsabilidad.*

La sociedad *espera que se cambie la actitud compasiva o indiferente ancestral, por una con sustento científico que dignifique a quien sufre una dolencia de esta naturaleza. La orientación de maestros de escuelas de todos los niveles y de padres de familia elevaría el índice de sospecha del deficiente mental y su adecuado tratamiento.*

La actuación pericial en este campo es difícil algunas veces. El juez espera del experto médico una solución radical ya que él debe juzgar y decidir; prefiere respuestas concluyentes que no son posibles siempre frente al "caso límite".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSÜN, D. E.; TAYLOR, W. B.; FALLS, H. F. y **DAVISON**, R. T.: The nevoid basa cell carcinoma syndrome. *Amer. J. Human Genet.* 19, 12, 1967.
- ANTICH, H.; RIBAS MUNDO, M; PRATS, J. y FRANCÉS, J. M.: A case of XO/XX/XXX mosaicisms with Turner's stigmatu. *Lancet*, I, 1228, 1967.
- ANDREWS, G. C. and DOMONKOS, A.: *Disease of the Skin*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1963.
- ALBA, Z. B.: Nevus comedónico sistematizado. *Rev. de la Sociedad Peruana de Dermatología*, 2: 111, 1968.
- ARNOLD, H. L. and KIM, R.: Hirsutism. *American Academy of Dsrmatology Meeting (Chicago, December, 1967) Cutis*: 456, 1968.
- BARR, M. L.; SHAVER, E. L.; CARR, D. H. y PLUNKETT, E. R.: The chromatic positive Klinefelter syndrome among patients in mental deficiency Hospital. *J. Ment. Def. Res.* 4, 89, 1960.
- BARTUAL, R.; FORTALEZA, B.; BAGUENA, R. y BARTUAL, J.: Cromosomopatias en Ontología. *Actas del VI Congreso Int. de Ontología*. Pág. 222, Barcelona, noviembre de 1966.
- BARTOK, W. R. and BURBANK, R.: Rubinstein-Taybi Syndrome. *Cutis*, 4: 1350, 1968.
- BEADLE, G. W.: The uniqueness of man. *Science*, 125: 9-13, 1957.
- BEADLE, G. W.: The role of the nucleus in heredity, en *A symposium on the Chemical Basis of Heredity*, Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1957.
- BEADLE, G. W.: *Las bases físicas y químicas de la herencia*. Editorial Universitario. Buenos Aires, 1969.
- BECAK, W.; BECAK, M.; ANDRADE, J. D. y MANISSADIHAN, A.: Extra accrocentric Chromosome in a case of Giant Cavernous Hemangioma with secondary thrombocytopenia. *Lancet*, II, 468, 1963.
- BECKMAN, L.; GUSTAVSON, K. H. y NORRING, A.: De mal configurations in the diagnosis of the Down syndrome: An atempt to a simplifield scoring method. *Acta Genet. Statis. Med.* 15: 3, 1963.
- UENDA, C. E.: *Mongolism and cretinism: A study of the clinical manifestations and general pathology of pituitary and thirold deficiency*. New York, Grune S. Stratt, 1949.
- BENDA, C. E.: Mongolism or Down syndrome. *Lancet*, I, 63, 1962.
- BYARS, L. F.; SORNAT, B. G.: Congemtal macrogingival (fibromatosis gingival) and hypertrichosis. *Surgery* 15: 964, 1944.
- BÍSHOP, A.: Heritable variation in the length of the Y-chromosome. *Lancet*, II, 18, 1962.
- BINKLEY, G. W.; JOHNSON, H. H.: Epithelioma adenoides cysticum: Basal cell nevi, agenesis of the corpus callosum and dental cepts. *Arch. of Dermat.* 63: 73, 1951.
- DE BARSY, A. M.; MOENS, E. and DIERCK, L.: Dwarfsm oligophrenia and elastic tissue hipoplasia, a new syndrome. *Lancet*, II, 47, 1967.

- BEAUREY, J., DUGOIS, P.; VADOT, J. et WEBER, M.: La polydysplasie avec hiploplasia dermique en aires. *Aun. Dermat. Sepsill* 96: 15, 1969.
- BISHOP, P. M. R.; LESOF, M. H.; POLANI, P. E.: Turner's Syndrome and Allied conditions. *Mem. Soc. Endocr.* 7, 162, 1960.
- BLANK, C. y Cols.: Trisomy 13-15. Report of a case with clinical, cytogenetic and pathologica findings. *Act. Path. Microbol. Scand.* 69: 36, 1964.
- BLANK, H.: The actions and interactions of durgs. *Transactions of the St. John's Hospital.* 53: 1, 1967.
- BORGHI, A.; GAVINA, C.; MAIELLO, M.; TADEL, L. y BÍGOZZI, B.: Typus Degenerativus Amstelodamensis (Syndrome de Cornelia de Lange). *Presse Med.* 72: 3373, 1964.
- BOYER, B. E. and MARTIN, M. D.: Marfan's Syndrome: Report of case manifesting giant bone cyst of mandible and múltiple basal cell (140) carcinoma. *Plast and Reconstruct Surg.* 22: 257, 1958.
- BORSOOK, H.: The biosynthesis of peptides and proteins. *J. of Cellular and Comp. Physiology*, 47: 35-80; 1956.
- BURCH, P. R.; POWELL, N. R. y BURWELL, R. G.: Autoantibodies in Klinefelter's Syndrome. *Lancet*, II, 748, 1966.
- BURGIO, R.; SEVERT, F.; ROSONI, R. y VACCARO, R.: Autoantibodies in Down's syndrome. *Lancet*, I, 497, 1966.
- BUTTERWORTH, Th.; STREAN, L. P.; BEERMAN, H. y WOOD, M. G.: Syngoma and mongolism. *Arch. Dermat.* 90, 483, 1964.
- BUTTERWORTH, Th.: Dermatológica aspects of cretinism. *AMA, Arch. Derm. Syph.* 70: 565, 1964.
- BUTTERWORTH, Th.: Dermatoses among the mentally retarded. *Cutis* 4: 1168, 1968.
- CABRIOTO, J. y LICARDIE, R.: Desnutrición y rendimiento mental en los niños. *Reportes médicos.* 4, 31, 1970.
- CARR, D. H. y BAR, M. L.; PLUNKETT, E. R.: A probable XYY sex determining mechanism in a mentally defective male with Klinefelter's Syndrome. *Canad. Med. Ass. J.* 84: 873, 1961.
- CARR, D. H.; BARR, M. L.; PLUNKETT, E. R.; GRUMBACH, M. M.; MORISHIMA, A. y CHU, E. H. Y.: An XYY Chromosome complement in Klinefelter subjects with duplicated sex chromatin. *J. Clin. Endocrin.* 21, 491, 1961.
- CARÓN, G. A.: Xeroderma Pigmentosum a Clue to Carcinogenesis. *Arch. Derm.* 98: 548, 1968.
- CERUTTI-MAINARDI, P.; MASSIMO, L. y VIANELLO, M. G.: Chromosomes in Albright Syndrome. *Lancet*, I, 12p8, 1968.
- CHOPRA, V. P.: Impresiones dermopapilares y aberraciones cromosómicas. *Arch. de Pediat.* 86: 135-142, 1964.
- CLENDENING, W. E.; BLOCK, J. B. y RADE, I. C.: Basal cell nevus syndrome. *Arch. Dermat.* 90: 38-53, 1964.
- COLÉ, H. N.; TOOMEY, J. y RAUSCHKOLB, J. E.: Dyskeratosis congenita with pigmentation, dystrophía ungueum and Leukokeratosis oris. *Arch. Dermat. Syph.*, 71, 451, 1955.

- DUMARS, K. W. y GASKILL, C.: Cancer chromosomas and congenital abnormalities. *Cáncer*, 20, 1006, 1967.
- DE LANGE, C: Sur un type nouveau de degeneration (Typus Amstelodamensis). *Arch. Med. Enf.* 36: 713, 1933.
- EDWARDS, J. H.; DENT, T. y GULI, E.: Sporadic mongols with traslocations. *Lancet II*, 902, 1963.
- EDINGTON, G. M.; LEHMANN, H. Y.; SCHNEIDER, R. G.: "Characterization and genetics of hemoglobin G." *Nature*, 175: 850-851, 1955.
- EL-HEFNAVI, H.: Xeroderma pigmentosum. Exhibit-comonucacion al XIII Congreso intern de Dermat. Munich, agosto de 1967.
- ESTELLER, J.; FORTEZA, G. y SORNI, G.: Estudios citogenéticos en el xeroderma piginentosium. *Dermat. Ibero. Lat. Amer.* 8: 1953, 1966.
- EWING, J. A.: The association of oligofrenia and dyskeratosis a clinical investigation and an inquiring into its implications. *Am. J. Mental Def.*, 60, 98, 134, 307, 319, 575, 581, 799, 812, 1955, 1956.
- FEGELER, F. y NOWAKOWS, H.: Morbus Recklinghausen mt Dermatolysis (Alibert). Kleinwuchs and Ovarialaplasie (Turner Syndrome). Zugleich ein Bertrog zur frage der Pathogenese endokriner storungen bem morbus Recklinghausen. *Deutsh. Z. Nervcnheilk*, 168, 427, 1952.
- FELSHER, I.: A Quick Look at Dermatoglyphics. *Arch. Derm.* 84: 199 (Aug) 1961.
- FLEISHMAJER, R.: Dislipidosis. *Clínicas Médicas de Norte América*. Editorial Interamericana, S. A. México. Mayo 1965 p.p. 633.
- FERAK, V. y Cols.: Genetics of ataxia-telangiectasia. *Acta Genet. Med. (Roma)* 14, 57, 72, 1965.
- FFTZPATRICK, T. B.; SXABO, G.; HARI, Y.; SIMONE, A. A.; REED B. and GREENNERG, M. H.: White Leaf-Shaped Macules *Arch. Derm.* 98: 1-6, 1968.
- FORD, C. E.: Cromosomas en el Síndrome de Cornelia do Lange "Congenital Malformations Papers and Discussions". Presentado a la 2^a Confer. International. New York, Pág. 28, 1964.
- FORD, C. E.; HARDNEN, C. D.; JACOB, P. A. y BUCKTON, K. E.; Chromosomes in Albright's Syndrome. (Citados por K. D. Smith).
- FORTEZA, G.; TORMO, V.; CEBOLLA, R.; TALENS, P.; NAVARRO, P.; HERBUGEN, L.; ALGARRA, F. y BAGUENA, R.: Una mujer triplo X con comunicación interauricular del tipo "ostium secundum", Neurofibromatosis de Recklinghausen, uxación congénita del codo y oligofrenia. *Medicina Española (Valencia)* 56, 777, 1966.
- FRACASSO, M-; BOTT, M. G. y CALVET, H. T.: Chromosomes in Werner's Syndrome. *Lancet*, I, 536, 1962.
- FOWLER, W. H.: The origin of the elements. *Scientific American* 195: 82-91, 1965.
- GARRAD, D. S.: Diagnóstico de síndromes en el retardo mental. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. Editorial interamericana, México, Nov. 1968, p.p. 925.
- GENTELE, H.; LABERHOLM, B. y LODIN, A.: La Sexe Chromosomique des homosexuales males. *Acta Der. Vener.* 40, 470-473, 1960.

- GERMÁN, J.: Extracto Num. 131. Tercer Congreso Internac de Genética Humana. Chicago, septiembre de 1966.
- GORLÍN, R. J.; REDMAN, R. S. y SHAPIRO, B. L.: Effect of X chromosome Aneuploidy on jaw growth. *J. Dent. Res.* 44, 269, 1965.
- GORLIN, R. J.: The Oral-Facial-Digital (O.F.D.) Syndrome *Cutis*, 4: 1345, 1968.
- GRINSPAN, D. y Cols.: Estudios genéticos en varias dermatosis. Comunicación al VI Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología, Barcelona, 1967.
- GROOT, W. P. De: (citado por D. Wise): Angiokeratoma Corporis **Diffusum** Fabry. *Dermatológica* 128, 32L, 1964.
- GROUCHY, J. De; LAMY, M. Frezal y RIBIER, J.: XX/XO Mosaics in Turner's Syndrome, Two Further cases *Lancet*, I: 1369, 1961.
- HASHEM, R; HIRSCHHORN, K.; SEDLLE, E. y HOLT, L. E.: Infantile excema: evidence of autoimmunity to human skin. *Lancet*, TI, 269, 1963.
- HALDANE, J. B. S.: "The rate of spontaneous mutation of a human gene", *Jour. Genetics.* 31: 317-326, 1935.
- HAYWARD, M. D. y BOWEN, L. D.: The chromosomal constitution of the Stürge Weber Syndrome. *Lancet*, I, 558, 1961, *Ibid*, II 844, 1960.
- HERMANS, E. H.; GROSFELD, **J.C.M.** y SPAAS, J.C.M.: The fifth phacomatosis. *Dermatológica*, 130: 446, 1965.
- HOEFNAGEL, D. y BENIRSHKE, K.: Dyscephalia mandibulo-oculo-facialis (Hallermann Streitt Syndrome). *Arch. Dis. Childhood* 40, 57, 1965.
- HORNSTEIN, O. y GROPP, A. Q.: Chromosomal Finding in genodermatoses and Phacomatoses. Proceedings of the XII Intern. Congress of Dermatology *Excerpta Médica XIII (Amsterdam)* 2. 1321, 1963. Dirs. Pillsbury An Livingood.
- HOROWITZ, N. H. y M. FLING: The role of genes in the synthesis of enzymes. *Enzymes: units of biological structure and function*, Nueva York, Academia Press, 1956.
- HUSTINX, T.W.J. y OLPHEN, A.H.F.: Marfan, syndrome with XXY trisomy. *Genetics*, 34, 272, 1963.
- HSIA, O. Y.: Inborn errors of metabolism. Chicago, The Year Book Publishers Inc. 1959.
- HADIDA, E., MARILL, F. G.: Xeroderma Pigmentosum. **XIII** Congressus internat. *Dermat.* Springer-Verlag. 1968, Pág. 551.
- IMPERIAL, R. M. D.; and HELWING, E. B. MD.: Angiokeratoma. *Arch. Derm.* 95: 166, 1967.
- JERVIS, C. A. and STIMSON, C. W.: de Lange Syndrome, *J. Pediat.* 63: 634 (Oct.) 1963.
- JOHNSTON, K. P. y Lele **Marshall**, R.: Chromosomes in Albright's Syndrome. *Lancet*, I, 930, 1966.
- JONES, P. E. y SMITH, D. C.: Porokeratosis, Review and Report of Cases. *Arch. Derm. Syph.* 56, 425, 1947.
- KERR, C. B.; WELLS, R. S. y SANGER, R.: X-Linked ichthyosis and the Xg group. *Lancet*, II, 1369, 1964.

- KERSTUBG, D. W. y RAPAPORT, F.: Clinicopathologic study of skin in mongolism. *Arch. Dermat.* 77, 319, 1958.
- KOSENOW, W. y PFEIFFER, R. A.: YY-Syndrome with múltiple malformations, *Lancet* L, 1375, 1966.
- KRINER, J. y DAITSCH, J.: Manifestaciones cutáneas del mongolismo. *Arch. Argent. Derm.* 323-325, 1958.
- LANEET: 7472, 1067 (Nov.) 1966.
- LARSEN, W. G.: Interferons. *Arch. Derm.* 96: 206, 1967.
- LARSEN, W. G.: Enzyme induction by drugs. *Arch. Derm.* 94: 226, 1966.
- LARSEN, W. G.: The Lyon Hypothesis. *Arch. Derm.* 97: 342, 1968.
- LAURENCE, K. M. in ISHMAEL, J.: Chromosomes in typos degenerativus amstedodamensis (De Lang's Syndrome). *Lancet*: 1426, 1963.
- LENZ, W-: Zur genetik der incontinentis pigmenti, *Ann. Paed.* 196: 149, 1961.
- LANTES, S.; LEYDEN, J.; THEW M. and HEATON, C: Nevus sebaceous of Jadassohn, *Arch. Derm.* 98: 117, 1968,
- LEVINTHAL, C: "The mechanism of DNA replication genetic recombination in phage". *Proc. Nat. Acade. Sct.* 42: 394-404, 1956.
- LISSER, H.; CURTÍS, L. E.: ESCAMILLA, R. F. y GOLDBERG, M. B.: The syndrome of congenitally aplastic ovaries with sexual infantilism, urinary gonadotrophines, short statute and other congenital abnormalities. *J. Clin. Endocrin.* 7, 665, 1947.
- LISKER, R. y SIGMA, B.: Chromosomes in De Langes syndrome. *Lancet* II, 551, 1966.
- LYNCH, H. T. y Col.: Xeroderma pigmentosum, malignan melonoma and congenital ichthyosis. *Arch. Derm.* 96: 625, 1967.
- LUNDBERG, P. O.: Sex chromosomes and cerebro-vascular abnormalities. *Lancet*, II, 1422, 1966.
- MARAN, A.G.D.: The Treacher-Collins syndrome. *J. Laryng.* 78: I, 23, 1965.
- MCKRAKEN, J. S.; GORDON, R. R.: Cru di chat syndrome. *Lancet*. 1, 23, 1965.
- MENDOZA, H. R.: Síndrome de De Santis Cacchione, *Rev. Dominiq. de Dermat.* 3: 38, 1969.
- MERELENDER, I. J.: Atypical cutis gyrata. *Arch. Derm.* 77: 669, 1958.
- MILLGROM, H.; STOLL, H. L. y CRYSEY, J. T.: Dyskeratosis congénita. *JAMA.* 196: 203, 1965. MURPHY, J. W. y REISMAN, L. E.: Chromosomas in cleft. Palate tissues. *Lancet*, 11, 227, 1966.
- MURRAY, W. C. Duncan: Harnup Discase. *Cutis* 4: 1319, 1968.
- OPÍTZ, J. M.: Familial De Lange syndrome with chromosomas abnormalities. *Pediatrics.* 37, 1028, 1966.

- OLLENDORFF, O: The necessity of distinguishing four types of acanthosis nigricans. XIII Congressus Internat. of Dermat. Springer Verlag. Pág. 558, 1968.
- OPARIN, A. I.: The origin of life, Nueva York, Macmillan Co. 1938.
- PETSCHKE, H. y BADLINGER, C.: Ein fall von morbus recklinghausenmil ovariplasie and pseudo hermaphroditis masculinus externus. Wien Z. Nervenheilk, 10, 252, 1954.
- PARDO CASTELLO, V. and FAZ, H.: Ichthiosis-Little's Disease. Arch. Derm. and Syph.; 26: 915, 1932.
- PILLSBURY, D. M: Dermatology, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1957, Pág. 1004.
- PEARSON, P. H.: Papel del Médico en el diagnóstico y la asistencia de retardados mentales. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Editorial Interamericana, México, Nov. 1968, Pág. 835.
- PETERSON, W. C.; GORLIN, R. J.; PEAGLE, F. y BRUHL, H.: Cutaneous aspects of the XYY genotype. Arch. Dermat. 99, 695, 1966.
- PINOL AGUADE, J., MASCARO, J. M. y UMBERT MILLET, P.: Estudio anatomoclínico de los nevos organoides. Med. Dent. B.: 261, 1968.
- PINOL, A. J.; ESTELLER, L. J.; ALIAGA, A. y GIMFERRER, E.: Citogenética en Dermatología. Editorial Científico Médica, Barcelona, 1968.
- PFEIFFER, R. A.: Chromosomes in Albright syndrome. Lancet, I, 771, 1966. Pich., G.
- POLANI, P. E.; HUNTER, W. F. y LENNOX, B.: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of aorta. Lancet II, 120, 1954.
- RAPAPORT, I.: Oligophenic mongolienne et caries dentaires. Rev. Stomatol. 64, 207, 18, 1963.
- PRICE, W. H.; STRONG, J. A.; WHATMORE, P.; BAND Me CLEMONT, W. F.: Criminal patient with XYY sex chromosome complement. Lancet. I, 565, 1966.
- RAUSCHKOLB, E. W.; FREEMAN, R. G. and FARRELL, G.: Hair fragility-an important clue to aminoacidopathy in mental retardation. Cutis, 4: 1315, 1968.
- REED, T. E.; SIMPSON, N. y CHOWN, B.: The Lyon Hypothesis. Lancet, II, 467, 1963.
- REED, W. B. y PTIDGEON, J. W.: Elastosis perforans serpiginosa osteogenesis imperfecta. Arch. Dermat. 89, 342, 1964.
- REED, W. B.; LÓPEZ, D. A. and Landing, B.: Clinical spectrum of anhidrotic ectodermal dysplasia. Arch. Derm. 102: 134, 1970.
- REISMAN, L. E.; KASAHARA, S.; CHUNG, C. Y.; DARNELL, A. y HALL, B.: Antimongolism. Studies in an infant with partial monosomy of the 21 chromosome. Lancet, I, 394, 1966.
- RICHARDS, B. W.; STEWART, A.; SYLVESTER, P. E. y JASTEWICZ, C.: Chromosomes in Primary Synphoedema. J. Mental Deficit Res. 9, 245, 1965.
- ROHDE, R. A. y TOMPKINS, R.: "Cri du chat" due to a ring B(5) chromosome. Lancet II, 1075, 1955.

- ROOK, A.; WILKINSON, L. S. and EBGLING, F. C: Textbook of Dermatology Blackwell Scientific Publicatione. Oxford. 1968.
- REED, W. B.: Genetic neurological disorders of charcoathetosis and cerebellar ataxia with important dermatological complications. *Cutis* 4: 1223, 1968.
- REED, W. B. and HEIJER, A.: Sjogren-Larsen syndrome, presentado al IV Congreso Ibero Latinoamericano de Dermatología, Barcelona, julio, 1967.
- REED, W. B.; STONE, V. M.; BODER, E. and ZIPROWSKY L.: Pigmentary disorders in association with congenital deafness. *Arch. Derm.* 95: 176, 1967.
- ROSS, C. M.: Generalized folded skin with an underlying lipomatous nevus. *Arch. Derm.* 100: 320, 1969.
- ROTCHFORD, J. P.: Dermatologic conditions encountered in the mentally retarded, 17th Annual Meeting, of the Pacific Dermatologic Association, Inc. Portland, July, 1965.
- RUSSELL, ALLAN y ROCKDE (citados por Stahl y Cols.): The human chromosome, *Newsletter*, 5, 9, 1962.
- RUIZ GODOY, V. M. y PENICHE, J.: Enfermedad de Liebermann, Colé (Hipoplasia dérmica focal) *Dermatología. Rev. Mex.* X: 454, 1966.
- SALAZAR, F. N.: The dermatological manifestation of the Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Derm.* 94: 38. 1966.
- SCHLESINGER, B. et al: Typus degenerative Amstelodamensis. *Arch. Dis Child.* 38: 349, (Aug.) 1963.
- SCHUSTER, D. S. and JOHNSON, S. A. M.: Cutaneous manifestation of the Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Derm.* 93: 702, 1966.
- STERN, C: Principles of human genetics, Ed. 2, San Francisco, W. H. Freeman and Company, 1960.
- STERN, C: Principles of human genetics, San Francisco, W. H. Freeman & Co. 1949.
- STEINBERG, A.: Cromosomas en la enfermedad de Gaucher. *Progress of Medical Genetics*, Malcom A. Ferguson.
- STEVANOVIC, D. C; M. Se (Comb.): Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch. Derm.* 96, 696, 1967.
- SODERQUIST, N. A. and REED, W. B.: Cornelia de Lange syndrome. *Cutis*. 4: 1338, 1968.
- TORRES MARTY, L. y RAMOS LOSADA, R.: Síndrome de Marfan. Estudio de las linfas papilares. *Archivos de Pediatría.* 14/81, 290, 1963.
- TOURAINÉ, A.: Ectodermoses congénitales et oligophrénies *Sem. Hop. París.* 23, 1767, 1947.
- TYLER, F. H. in HARRISON, T. R. et al (ed.): Principles of Internal Medicine, Ed. 3, New York, The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, Inc. 1958.
- UREY, H. C: On the early chemical of the earth and the origin of life. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 38: 351-363, 1953.

- VILANOVA, X. y PINOL AGUADE, J.: Pterygo-Arthro-myodysplasia de Rossi y Caffilisch, con síndrome de Ehlers-Danlos. *Rev. Derm. Iber. Lat. Amer.* 7, 143, 165. 1965.
- VIROT, N. A.: Alteraciones cutáneas en el síndrome de Down. Dirección Nacional de Sanidad Escolar. Buenos Aires. 1968.
- WALLACE, H. J.: Angiokeratosis corporis diffusum. *Brit. J. Dermat.* 70-354, 1958.
- WALSHE, M.: Citadosp or Howell en la discusión de syringome and mongolism de Butterworth y Cols. 1964.
- WALTHER, L.: Parakeratosis mibelli bei mongolismus und múltiples missbildungen. *Hautarzt*, 17, 363. 1966.
- WINDHORST, D.; HOLMES, B. y GOOD, R. A.: A newly defined X usad trait in man with demostration of the Lyon effect in carrier females. *Lancet I*, 737, 1967.
- WINDMTLLER, J.; Whalley, P. y FINK, C. W.: Cockaynes syndrome with ebromosomal analyses. *Am. J. Dis. Child.* 105-203, 1963.
- WHITE, H. J.: Unilateral comedo nevus and cataract. *Arch. Derm.* 97: 533, 1968.
- WOOD, M.; GRAND THEW, M. A.: Nevus comedonicus. *Arch. Derm.* 98: 111. 1968.
- YANOFSKY, C. D. M. Bonner.: Gene interaction in trytophan synthetase formation. *Genetics*, 40: 761. 1955.
- YANOFSKY, C.: Gene interactions in enzyme synthesis. en *enzymes: Units of biological structure and function*, Nueva York, Academic Press. 1956.
- YUNIS, J. y GORLIN, R. J.: Chromosomal study in patients with cyst of jaw, múltiple basal cell carcinomata and bifid ribe syndrome. *Chromosoma*, 14, 145, 1963.
- ZELIGMAN, I. y SCALIA, S. P.: Dermatologic manifestation of mongolism. *Arch. Dermat. Syph*, 69, 342-44, 1954.
- ZIPRKOWSKI, L. y Adam A.: Recessive total albinism and congenital deafmutism. *Arch. Dermat.* 49. 219, 1964.