



Ictiosis: La genética de su herencia

Tercera edición: Revisado por Sherri J. Bale, PhD

Copyright © 2010 por la Fundación para la ictiosis y tipos de piel relacionados, Inc. TM (FIRST). Todos los derechos reservados. Ninguna parte de este folleto puede ser reproducido en cualquier forma sin el permiso escrito de FIRST.

Probablemente la pregunta más frecuente de las personas con ictiosis es: "¿Es contagiosa?" La respuesta es, por supuesto, "¡NO!" Ninguna de las ictiosis o los trastornos relacionados con la familia de las enfermedades de la piel que se incluyen en el marco de la FIRST¹ es contagiosa. Todos estos son trastornos genéticos y pueden ser "adquiridos" sólo a través de la herencia. Aunque no todos los miembros de la familia de trastornos FIRST son "ictiosis" per se, para facilitar la discusión, vamos a utilizar ese término para referirse a cualquiera de estas condiciones.

Probablemente la pregunta más común de las personas que tienen ictiosis, o de los padres de un niño con ictiosis es: "¿Cómo se transmite? Tengo un niño y ese niño tiene ictiosis ¿Todos mis hijos tendrán ictiosis?" O, "yo tengo ictiosis. Si tengo hijos, les voy a pasar la ictiosis a ellos?"

La respuesta a estas preguntas dependerá del tipo específico de ictiosis presente en la familia. A pesar que las ictiosis son heredadas o trastornos genéticos, el patrón o el modo de herencia varía considerablemente entre los diferentes trastornos de la familia FIRST. Por lo tanto, el primer paso en el asesoramiento genético es un diagnóstico firme y preciso.²

Una Introducción a Genética Básica

Los genes son las unidades básicas de la herencia. Los genes codifican la información necesaria para formar todas las otras partes de las células que componen el cuerpo humano. Los **cromosomas** son las estructuras que transportan los genes, como las cuentas de una cadena. Cada persona tiene 46 cromosomas, 44 autosomas y 2 de los cromosomas sexuales, los cromosomas X e Y. Las mujeres tienen 44 autosomas y dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen 44 autosomas con un cromosoma X y un cromosoma Y. Veintitres de estos cromosomas provienen de sus madres (es decir, 22 autosomas y un cromosoma X) y 23 de sus padres (es decir, 22 autosomas y otro que sea un cromosoma X o un cromosoma Y). Así, los genes y los cromosomas que los llevan se presentan en pares - 22 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales.

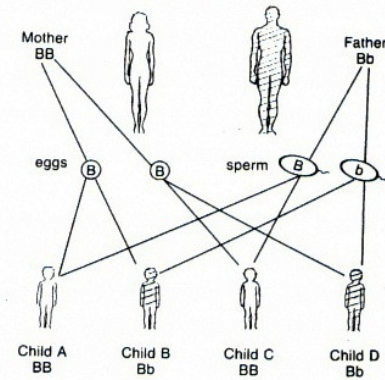
Una visión general - y sin duda una visión simplista - de genética básica comienza con el hecho que todas las personas tienen dos genes para casi todos los rasgos hereditarios en sus cuerpos. Las personas reciben un gen para cada rasgo de cada padre para un total de dos genes.³ Un gen⁴ en un cromosoma que recibieron de su madre y el otro gen para ese rasgo en el cromosoma de ese par que recibieron de su padre. Sus padres, por supuesto, también tienen dos genes para cada rasgo que reside en un par de cromosomas, pero cuando se crea un espermatozoide o un óvulo, los cromosomas portadores de los genes se separan, de modo que sólo hay un cromosoma del par, y por lo tanto, sólo un gen para cada rasgo por cada espermatozoide u óvulo. En la concepción, el espermatozoide del padre se combina con el óvulo de la madre y el feto adquiere su pareja de cromosomas con sus respectivos genes.

Los genes son por lo general dominantes o recesivos. El gen dominante es exactamente eso - dominante.

Usted puede pensar que es como el matón en el patio de la escuela primaria, cuando está cerca él manda. Como los genes vienen en pares, el gen que es dominante determinará qué características van a prevalecer (es decir, se expresan) en el nuevo ser humano. El gen para la "versión" recesiva de un rasgo en particular puede estar allí, pero no se le permite expresarse, si un gen de la versión dominante también está ahí para dominarlo.

Cómo se transmiten y se rastrean los genes

Las características de los genes dominantes son los más fáciles de rastrear a través en una familia, ya que sus efectos se manifiestan en la descendencia. Un individuo que exhibe un rasgo dominante puede tener una de dos constituciones genéticas⁵:



La letra mayúscula se utiliza para designar el gen dominante, la letra minúscula el gen recesivo para el mismo rasgo. Un ejemplo común es el color de ojos, aunque es importante señalar que se trata, de una simplificación excesiva, porque la herencia del color de los ojos depende más de un factor genético.⁶ Con esto en mente, sin embargo, vamos a utilizar el color de los ojos aquí como un ejemplo de los patrones de la herencia, porque es algo que todos conocen, es fácil de conceptualizar, y no demasiado "clínico".



Vamos a decir que la letra "B" es el gen de ojos marrones y la letra "b" es el gen de ojos azules. La letra "B" mayúscula indica que los ojos marrones son dominantes sobre los ojos azules. Una persona con ojos marrones puede tener dos genes "B" (es decir, "BB") o podría tener un gen "B" y un gen "b" ("Bb"), de cualquier manera tendría los ojos marrones, porque el gen "B" (marrón) domina sobre el gen "b" (azul), dando a la persona la característica representada por la "B" - en este caso, los ojos marrones.

La gente con genes "BB" pasa sólo genes "B" - es todo lo que tienen que dar. Personas con genes "Bb", sin embargo, pueden pasar a cada espermatozoide u óvulo un gen "B" o un gen "b", es decir, unos óvulos o espermatozoides recibirán el cromosoma con el gen "B" y los demás obtendrán el cromosoma con el gen "b".

Por lo tanto, si dos personas "BB" se casan y tienen hijos, no hay duda cuales genes van a pasar o qué color de ojos tendrán sus hijos. Todos sus hijos también tendrán una composición genética "BB" para sus ojos marrones.

Ejemplo 1

Si un padre es "BB" y el otro es "Bb", ambos padres tienen los ojos marrones y todos sus hijos también tendrán sólo ojos marrones, como se muestra aquí:

No importa cuál es el gen que el niño recibe de su padre, siempre será emparejado con un gen de la madre. Ya que todos los genes de la madre tienen un gen dominante "B" para los ojos marrones, cualquier niño de esta pareja tendrá ojos marrones, a pesar que reciba un gen recesivo del padre para ojos azules. Este padre se llama portador de ojos azules, porque "lleva" el gen recesivo "b" para ojos azules. A pesar que el gen no puede expresarse en su color de ojos, puede, sin embargo, pasar a su

descendencia.

Ejemplo 2

¿Qué pasa si dos padres con ojos marrones tienen la estructura genética del padre en el ejemplo anterior? Si ambos padres son "Bb", ambos tienen los ojos marrones, pero cada uno pasará o un gen "B" o un gen "b". El niño que recibe la combinación de genes "bb" tendrá los ojos azules, no marrones, porque no tiene el gen "B" que intimide a sus genes "b". Así pues, el rasgo "más débil", o recesivo es capaz de manifestarse - ojos azules.

En una sección posterior (herencia autosómica dominante) se describe cómo el patrón de herencia dominante funciona en estos trastornos. A continuación se describen los principales patrones de herencia. Para simplificar la discusión vamos a utilizar un tipo de ictiosis, como el ejemplo o paradigma. Pero la elección es arbitraria y el lector debe tener en cuenta que la misma genética también se aplica a los otros trastornos que siguen el mismo modo de herencia.

Herencia Autosómica Recesiva

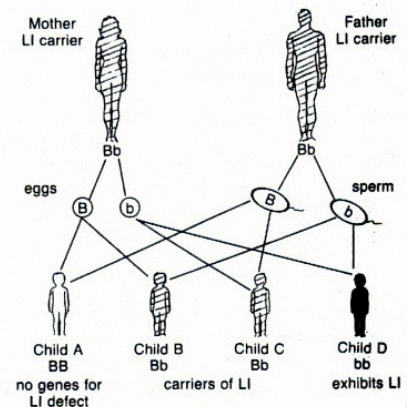
En la primera familia de los trastornos de FIRST, **ictiosis laminar, eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC), el síndrome de Netherton y la ictiosis arlequín** (entre otros) son causadas por genes recesivos - como el ejemplo de los ojos azules de arriba. Estas son causadas

por genes recesivos, que normalmente están dominados por los genes para la piel normal. Sólo cuando una persona recibe dos genes recesivos para la ictiosis lamelar o dos de eritrodermia ictiosiforme congénita o dos de ictiosis arlequín (etc) se manifiesta uno de estos trastornos. En esta sección, vamos a utilizar la ictiosis laminar como ejemplo del modo de herencia autosómica recesiva.

En la herencia autosómica recesiva, ambos padres de la persona afectada son portadores. Ya que no tienen ictiosis, por lo general descubren que son portadores sólo cuando tienen un hijo con este trastorno. La razón por la que su piel es normal, se debe a la influencia de su gen dominante "B" sobre el gen recesivo "b". En

este caso, el gen "B" es para la piel normal, que es dominante sobre el gen "b" de la ictiosis laminar.

Cualquier hijo de esta pareja que hereda un gen "B" va a tener piel normal, pero el niño que recibe una gen "b" de ambos padres no tendrá el gen "B" de piel normal para contrarrestar los genes que causan la ictiosis laminar.⁷ Este niño, "Niño D", mostrará el trastorno de la misma manera que el niño en el ejemplo anterior muestra los ojos azules.



Los padres de este niño ahora saben que son portadores, cada uno tiene una composición genética de "Bb" ictiosis laminar. Eso significa que las probabilidades de tener un niño con ictiosis laminar son uno de cada cuatro (25%) por cada embarazo. La probabilidad que un niño sea un portador (como los padres) es del 50%, y la posibilidad que un hijo herede sólo genes de piel normal de ambos padres es del 25%. Sin embargo, ya que cada embarazo es un acontecimiento nuevo e independiente, es importante recordar que los padres de un niño con ictiosis laminar no pueden asumir que sus próximos tres hijos tendrán la piel normal basados en que "se han satisfecho las probabilidades." Cada embarazo de que esta pareja va a llevar exactamente el mismo riesgo de tener un hijo con ictiosis laminar, uno de cada cuatro (25%) - de la misma manera que una pareja tiene una probabilidad de 50-50 de tener un hijo hombre en cada embarazo, a pesar que ya tenga una, dos, tres o hasta veintitrés hijas!

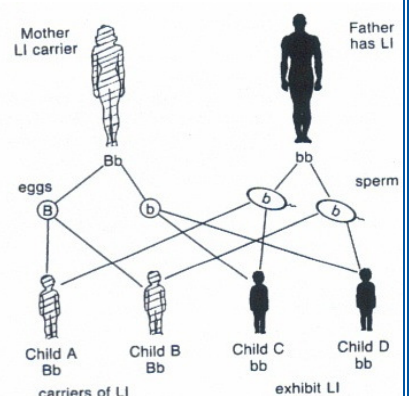
El individuo que tiene ictiosis laminar en realidad tiene una probabilidad mucho menor de tener un niño con ictiosis laminar comparado con sus padres. Es cierto que él sólo tiene genes recesivos "bb" de ictiosis laminar para pasar. Pero como cualquier otro padre, contribuirá sólo la mitad de los genes de sus hijos, y su hijo necesita dos genes "b" para mostrar el desorden. Ese niño podría conseguir otro gen "b" sólo si el otro padre es un portador para la misma enfermedad. Dado que la ictiosis laminar es un trastorno muy raro, las probabilidades que una persona con el trastorno encuentre y se case con un portador de la misma enfermedad son tan bajas como las probabilidades que un portador conozca y se case con otra persona que es portadora. Es posible, pero muy poco probable. Casarse con un pariente, sin embargo, aumentaría significativamente la posibilidad de casarse con un portador del gen "b".⁸ La única manera que una persona con ictiosis laminar podría estar seguro que sus hijos tendrán este trastorno sería si se casara con otra persona que tiene el mismo tipo de ictiosis. En ese caso, la composición genética de ambos padres sería "bb" para este trastorno y el niño puede heredar sólo los genes recesivos de ictiosis laminar.

Si la persona con ictiosis lamelar planea tener hijos con una persona con piel normal, al consejero de genética le gustaría investigar a fondo los antecedentes familiares del padre con piel "normal" para determinar si ha habido un caso de algo parecido a la ictiosis laminar en su familia. El consejero tratará de determinar si existe una mayor probabilidad que el cónyuge normal sea un portador, ya que si el cónyuge es portador, la pareja tendría una posibilidad de 50-50 de pasar este trastorno recesivo a sus hijos. Sin embargo, la única manera definitiva para tener la certeza que el cónyuge normal no es un portador es hacer una prueba genética.⁹ Una vez más, las probabilidades de casarse con un portador aumentan considerablemente si la persona afectada se casa con un familiar. De hecho, la persona que tiene ictiosis laminar puede suponer que algunos de sus familiares, a ambos lados de la familia, son portadores.

Herencia Dominante Autosómica

Sería bonito decir que los genes sanos son siempre dominantes sobre los no saludables, pero por desgracia no es el caso. En varios trastornos de la familia FIRST, los genes para las enfermedades de la piel son dominantes y prevalecerán sobre los genes de piel sana. La hiperqueratosis epidermolítica se utiliza como ejemplo en esta sección, pero la genética también se aplica a todas las demás enfermedades de carácter autosómico dominante. Entre la familia de trastornos FIRST, **hiperqueratosis epidermolítica**, **síndrome queratitis-ictiosis-sordera (KID)**, **paquioniquia congénita** y **la enfermedad de Darier** son algunos ejemplos de los trastornos dominantes que siguen este patrón de herencia

"Recesivo" y "dominante" no son términos absolutos, en muchos casos. Los genes de la piel normal son dominantes ("B") en comparación con los genes recesivos de la ictiosis laminar o eritrodermia ictiosiforme congénita. Los genes de la piel normal, no son tan dominantes, sin embargo, cuando se encuentran con un gen de un trastorno como la hiperqueratosis epidermolítica.¹⁰ Piense en el matón de la escuela primaria, él no es tan difícil cuando alguien de la escuela secundaria viene a empujarlo, . Al comparar los genes de piel normal y los de hiperqueratosis epidermolítica, el gen de la piel normal ahora debe ser representada por "b" y los genes de la enfermedad deben ser representados por "B".



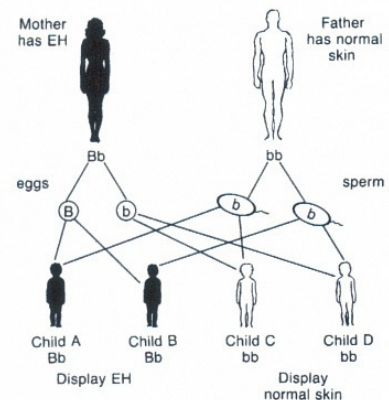
Dado que el gen de la hiperqueratosis epidermolítica es dominante, usualmente no hay portadores "invisibles" como los hay en los trastornos recesivos como ictiosis laminar.¹¹ Es esperable que un portador de la hiperqueratosis epidermolítica muestre la enfermedad hiperqueratosis epidermolítica. Estas personas probablemente tienen una composición genética "Bb". Digamos que se casan con una persona con piel normal y una composición genética "bb". (Usted puede asumir con seguridad una composición genética de "bb" de este compañero ya que el gen para la piel normal es recesivo comparado con el gen de la hiperqueratosis epidermolítica y se necesitan dos genes recesivos para el carácter recesivo se manifieste, en este caso la piel normal.)

Por lo tanto, las posibilidades que esta persona pase el trastorno es 50-50. El "Bb" tendrá el desorden, el "bb" no lo tendrá. Es importante destacar una vez más, que las probabilidades son las mismas para cada embarazo. Esta pareja, por ejemplo, si tienen un niño con hiperqueratosis epidermolítica, no se puede asumir que tendrán un segundo hijo sin la enfermedad, ya que han "satisfecho las probabilidades." Cada embarazo de que esta pareja lleva las mismas probabilidades 50-50. Una vez más, piense en las probabilidades de tener un niño o una niña, es exactamente lo mismo.

¿Qué pasa con "BB"? ¿Es posible con hiperqueratosis epidermolítica, al igual que con nuestro ejemplo original los padres de ojos marrones, que la persona con el trastorno pueda tener dos genes dominantes, BB? Sí, es posible, pero muy poco probable con un trastorno dominante tan poco común como la hiperqueratosis epidermolítica. Para obtener una configuración "BB", una persona tendría que tener dos padres con la composición genética "Bb", es decir, tener dos padres con hiperqueratosis epidermolítica. Como la hiperqueratosis epidermolítica es a la vez rara y severa, habría pocas o ninguna instancia en que dos personas "Bb" con hiperqueratosis epidermolítica se casen y tengan hijos. Si lo hicieran, sin embargo, el riesgo en cada embarazo de tener un niño con la enfermedad es del 75% y se esperar que un tercio de los niños afectados tengan la composición genética "BB".

Estos conceptos de genética son importantes, sin embargo, para uno de los trastornos dominantes de la familia FIRST, la ictiosis vulgar.

Las mutaciones en el gen que causa la ictiosis vulgar ¹² son muy comunes en algunas poblaciones. Por ejemplo, en las poblaciones europeas, el 10% o más son portadores de una mutación causante de la enfermedad en el gen de ictiosis vulgar. Si tienen sólo un gen mutado ("Bb"), pueden tener una enfermedad más leve, a veces con la escama más fina, parece más como piel seca que ictiosis - o pueden no mostrar signos evidentes de portar el gen, mientras que los individuos con la composición genética "BB" demuestran la ictiosis vulgar y otras características de la enfermedad.¹³ Esta forma de herencia se denomina semi-dominante. Usando la analogía del parque, uno se puede imaginar que las personas "B" son el tipo de matón que si está solo no hace tanto daño, pero si hay más de uno juntos, te puede ir mal.



¿Dónde Empiezan los Genes Dominantes?

Si un trastorno como la hiperqueratosis epidermolítica es completamente dominante y siempre se muestra cuando el gen está presente, de dónde el primer gen mutado? ¿Cómo puede suceder que el trastorno aparece en una familia que no tenía antecedentes de él?

El primer caso en una familia probablemente surgió de una mutación espontánea de un gen. En esta era de cine y televisión, tendemos a pensar en una mutación como algo muy dramático, y por lo general negativo. Una mutación, sin embargo, no es más que un cambio genético. Las mutaciones pueden surgir de una multitud de causas, algunas conocidas, otros aún se desconocen. Aunque puede sonar como una contradicción de términos, las mutaciones son eventos naturales. De hecho, son la base misma de la evolución. Los genes mutan al azar: algunos de los cambios son malos - que producen un defecto o un trastorno que hace la vida más difícil para el organismo, o que puede ser bueno - hace al organismo más fuerte y más eficiente en su ambiente.¹⁴ Si el "Sr. y la Sra. . Piel Normal" tienen un hijo con hiperqueratosis epidermolítica, el trastorno fue causado probablemente por una mutación espontánea en uno de los genes que causan esta condición.

Lo importante que debe recordar la persona con hiperqueratosis epidermolítica es que el gen causante es dominante. No importa de dónde viene - heredado de un padre que tiene la hiperqueratosis epidermolítica o que surja como resultado de una mutación espontánea, una vez que ocurre, persiste y se comporta como cualquier otro gen dominante. Dominará sobre el gen de la piel normal en cualquier generación subsiguiente. Un gen dominante, sólo porque apareció de manera espontánea, no va a desaparecer de forma espontánea. Cualquiera que tenga hiperqueratosis epidermolítica tiene un gen dominante para este desorden y una probabilidad de 50-50, con cada embarazo, de transmitirla a su hijo/a.

Es importante reconocer que la discusión anterior se ha simplificado. A menudo existe una cierta variabilidad dentro en cada trastorno. Por ejemplo, es muy poco posible que una persona que hereda un trastorno dominante no lo exprese en absoluto. Él, sin embargo, pasará el gen a su descendencia ya que es un gen dominante, y su descendencia podría mostrarlo en toda su fuerza, dando así la apariencia de "generaciones omitidas." Este fenómeno, conocido como no-penetrancia, no es común, y es más probable que ocurra en algunos trastornos dominantes que en otros.¹⁵

En otros casos, dos personas dentro de una familia pueden heredar una enfermedad, pero uno lo demuestra en forma leve y el otro en forma más severa, aunque ambos tienen la misma enfermedad, causada por la misma mutación genética. Este fenómeno se denomina expresividad variable y, de nuevo, es más probable que ocurra en algunos trastornos genéticos que en otros. Este puede ser el caso, por ejemplo, en algunas familias con paquioniquia congénita.

Herencia Recesiva Ligada al Cromosoma X

El último tipo importante de patrón de herencia es la herencia recesiva ligada al cromosoma X. Nuestro ejemplo, ictiosis recesiva ligada al X, da por su nombre de una descripción clara de su patrón genético: es recesiva y ligada al cromosoma X.

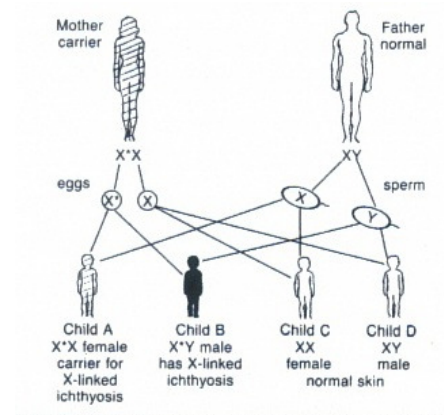
Como ya comentamos en la introducción, los cromosomas trabajan en parejas, y la pareja que se encarga del sexo de una persona es el par XX (femenino) o XY (masculino). Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras los hombres tienen un cromosoma X y uno Y. También se mencionó anteriormente que los genes se encuentran en los cromosomas, se puede pensar en ellos como polizones o pasajeros que toman sólo un autobús o un tren subterráneo particular. Genes específicos sólo se encuentran en ciertos cromosomas, y los genes ligados al X sólo se encuentran en los cromosomas X. Por último, ya hemos discutido los genes recesivos - que pueden ser intimidados por otro gen, más dominante de la misma característica.

En la ictiosis ligada al X, el gen responsable de la enfermedad puede ser intimidado por un gen que lo anula, un gen que también se adjunta a un cromosoma X. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, tienen dos genes asociados con el rasgo de la ictiosis ligada al X. Si uno de estos genes es anormal y causa la enfermedad, el otro gen, que anula el gen de la enfermedad, está presente en el otro cromosoma X y domina. La mujer, por lo tanto, tiene la piel normal. Todas las mujeres tienen dos cromosomas X y por lo tanto, tienen al menos un gen que anula el gen para este trastorno. Dado que el gen para este trastorno es recesivo, las mujeres no sufren de la ictiosis ligada al X.¹⁶

Los hombres, sin embargo, son XY. Si reciben un gen de la ictiosis ligada al X en su único cromosoma X, no tienen otros genes "normales" para anularlo porque no hay otro cromosoma X para ese. Él sólo tiene un gen recesivo, pero no hay otro gen para dominarlo así que muestra la enfermedad. El resultado para él es la ictiosis ligada al X.

En este esquema, X representa el cromosoma X y el asterisco representa el gen de la ictiosis ligada al X. Una X simple representa el cromosoma X que porta el gen para piel normal.

Para las mujeres portadoras de la enfermedad (las únicas que pueden transmitir directamente a sus hijos) el resultado es un riesgo idéntico al de cualquier otro trastorno recesivo - es decir, uno de cada cuatro (25%). Pero en este patrón de herencia, las personas afectada siempre serán hombres, y los portadores serán siempre mujeres.¹⁷ Un hombre que tiene ictiosis ligada al X sólo tendrá hijos no afectados (que obtendrían su cromosoma X normal de su madre); y estos hijos no serán portadores tampoco. Pero las hijas de este hombre con ictiosis ligada al X serán todas portadoras de la enfermedad, aunque ninguna de ellas demuestre la enfermedad en su piel. Así, esta pareja puede estar segura que sus hijos no mostrarán el trastorno, pero sus nietos hombres lo podrían tener.¹⁸



Debido a que las mujeres portadoras son "invisibles", los trastornos recesivos ligados al cromosoma X con frecuencia parecen saltar una o dos generaciones. En el diagnóstico de un determinado tipo de ictiosis, o al tratar de determinar si el cónyuge con piel normal es un portador, un médico o consejero genético le hará preguntas sobre la historia familiar, a menudo se remonta a varias generaciones. Sabiendo que la ictiosis ha aparecido en una familia antes, pero sólo en los hombres, sería un indicio que la condición en la familia puede ser ictiosis ligada al X.

Aunque se dice que las mujeres "no pueden tener" ictiosis ligada al X, no es imposible que una mujer pueda demostrar esta enfermedad. Si un portadora (mujer) se casa con un hombre que tiene la enfermedad, sería posible que una hija de esta unión reciba dos cromosomas X * X * y dos genes recesivos para el trastorno. No es imposible, pero es poco probable.¹⁹ Y una vez más, la probabilidad que esto realmente suceda es mucho mayor al casarse con un pariente.

Resumen

Un diagnóstico adecuado y una investigación detallada de los antecedentes familiares pueden ayudar a

una pareja, en colaboración con un médico experto o consejero genético, a determinar sus probabilidades genéticas. Aún sabiendo las probabilidades, siempre se juega un poco a la ruleta genética, pero hay una gran diferencia entre las probabilidades de uno de cada dos, uno de cada cuatro, o uno entre miles. Un adecuado asesoramiento genético y pruebas genéticas posteriores, pueden permitir a la pareja determinar las probabilidades con precisión. Ya sea que decidan o no "jugar las probabilidades" es, por supuesto, una decisión muy personal.

Hemos intentado en este folleto responder a las preguntas más frecuentes acerca de la genética de los enfermedades de la familia FIRST. Muchas otras preguntas, sin duda, se le ocurrirán a medida que lee. Estas pueden ser respondidas por su médico, especialista en genética, o por escrito a la Fundación para Ictiosis y tipos de piel relacionados Inc.TM

La información en este folleto está diseñada para ser informativa en general y deriva de fuentes confiables. Los conceptos genéticos involucrados son muy técnicos, en muchos casos y se han simplificado para mayor claridad. La información presentada no es, ni pretende ser, suficiente para que los lectores tomen una decisión sobre su situación genética personal. Los lectores siempre deben consultar a un genetista profesional o un médico para el consejo genético individualizado antes de tomar cualquier decisión en sus casos individuales.

NOTAS AL PIE

1 Los miembros de la familia de trastornos FIRST se describen en mayor detalle el folleto general.

2 Diagnóstico de la ictiosis y los trastornos relacionados usualmente se logra considerando de la apariencia de la piel en combinación con la historia familiar y a veces otros hallazgos, como la histopatología u otras pruebas de laboratorio. Estos diagnósticos se basan en el fenotipo, es decir, en cómo la enfermedad se manifiesta. A veces, más de un gen (genotipo) puede producir un fenotipo determinado. En otras palabras, la propia estructura genética es su genotipo. La forma en que él o ella aparece, es decir, cómo los genes se expresan, es su fenotipo. Esto es importante porque una apariencia (fenotipo) puede ser causada por más de un genotipo. Por ejemplo, uno de más de 6 genes puede ser la causa de los fenotipos de la ictiosis laminar y la eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa. Los fenotipos son muy complejos debido a que el resultado de un genotipo puede ser modificado por otros factores, tales como otros genes, y factores ambientales. Como ejemplo de lo anterior, la coexistencia del gen de la ictiosis vulgar, que es muy común en la población, con el gen de la ictiosis ligada al X que es menos común, puede resultar en una enfermedad más severa de la piel. La enfermedad de Darier es un ejemplo de una condición genética que puede ser modificada por factores ambientales como la exposición a la luz ultravioleta. Debido a que fenotipos son complejos y confusos, a veces, el diagnóstico más preciso para el consejo genético es el que se basa en la determinación del gen causante de la enfermedad (es decir, el genotipo) de esa familia.

3 Los dos miembros de cada par de genes se llaman alelos.

4 alelo

5 genotipos

6 Este tipo de herencia se denomina herencia multigénica. Muchos rasgos comunes, como el color de los ojos o la piel o el color del pelo, así como muchas enfermedades comunes, tales como la diabetes o la psoriasis, son causados por la acción de varios genes, es decir, son rasgos multigénicos. En contraste, los miembros de la familia FIRST son trastornos causados por un solo gen ("herencia mendeliana").

7. Los genes recesivos se caracterizan por producir enfermedades a través de la deficiencia o la pérdida de una función. En la ictiosis laminar, por ejemplo, el gen causante codifica una enzima llamada transglutaminasa epidérmica 1. Las mutaciones en este gen pueden resultar en una disminución o ausencia de la función de esta enzima. Pero si un solo gen de la pareja (es decir, un solo alelo) está mutado, el otro gen (alelo) puede producir suficiente enzima para preservar la función celular de tal manera

que el problema de la piel no se manifiesta. Por lo tanto, el gen normal es dominante y la enfermedad es recesiva. Sólo cuando ambos alelos tienen mutaciones, la pérdida de la función es suficiente para dar lugar a la enfermedad de la piel. La gravedad de la enfermedad también puede estar relacionada (al menos en parte) a la mutación específica, es decir, las mutaciones que dan lugar a la pérdida completa de la función de la enzima puede tener un fenotipo más severo que las que resultan en la pérdida parcial de la función.

8. Es importante tener en cuenta que todas las personas tienen genes que causan enfermedades recesivas, tal vez cinco o más genes por persona. Los genes recesivos de enfermedades raras como la ictiosis laminar pueden ser transmitidos durante muchas generaciones antes que un miembro de la familia tiene hijos con una persona que lleva el mismo gen recesivo y el niño nace afectado. En las familias, entre más cercano es el grado de parentesco (por ejemplo, un hermano vs primo hermano vs primo segundo, etc), mayor será la probabilidad de compartir genes, incluyendo genes recesivos causantes de enfermedades. En poblaciones geográficamente aisladas, la posibilidad que dos personas puedan ser parientes lejanos se incrementa y esto puede conducir a una mayor frecuencia de trastornos genéticos raros (por ejemplo, la mayor prevalencia de síndrome de Sjögren-Larsson en el norte de Suecia). En estos casos, ambos portadores albergarán exactamente la misma mutación (es decir, son homocigotos para la mutación), que se remonta a un antepasado común (efecto fundador). Pero más frecuentemente en las sociedades pluralistas, sociedades más grandes, la naturaleza precisa de la mutación genética difiere entre las dos personas, (es decir, el cambio genético específico en el gen heredado de la madre es diferente de la que hereda del padre). Los individuos afectados con mutaciones diferentes en los dos alelos del mismo gen se llaman heterocigotos compuestos. Como se mencionó anteriormente, estas diferencias en la naturaleza exacta de las mutaciones puede ser la base, en parte, de la variabilidad en las manifestaciones y la gravedad de la enfermedad (fenotipo).

9. Los genes que causan la mayor parte de los trastornos de la familia FIRST han sido identificados y se existen exámenes para ellos. Las pruebas son costosas, sobre todo si varios genes (genotipos) pueden provocar la misma enfermedad (fenotipo) y varios genes, por lo tanto, se deben examinar hasta que una mutación causal se encuentre. En este ejemplo, la transglutaminasa 1 sería el gen causante más probable. La persona afectada sería estudiada primero para asegurarse de que éste es el gen en cuestión. A continuación, la persona no afectada será examinada en busca de posibles mutaciones en este gen que puedan causar la enfermedad.

10. Genes dominantes causantes de enfermedades pueden tener su efecto en una de dos maneras. En primer lugar, el gen mutado puede codificar una proteína que interfiere con la función de la proteína procedente del alelo normal - esto se llama un efecto negativo dominante. Este es el mecanismo que opera en hiperqueratosis epidermolítica y paquioniquia congénita, por ejemplo. Por el contrario, tener un solo alelo normal puede resultar en la deficiencia fundamental del producto del gen, es decir, en la proteína codificada por el gen - este mecanismo se denomina haplo-insuficiencia. Recuerde que, en rasgos recesivos, con un alelo normal es suficiente. En los trastornos dominantes atribuidos a haplo-insuficiencia, un alelo normal solo no es suficiente. Este parece ser el problema en la enfermedad de Darier y en la enfermedad de Hailey-Hailey.

11. Un situación inusual merece mención aquí: mosaicismo genético. Las mutaciones genéticas pueden ocurrir en las células en cualquier momento de sus vidas. Si ocurren en el ADN de óvulos o espermia, todas las células de la persona en desarrollo tendrán el gen mutado. Si, por otro lado, la mutación se produce durante el desarrollo fetal temprano, en algún momento después de la fusión del óvulo y el espermatozoide, que el óvulo fecundado ha empezado a dividirse en varias celdas, sólo las células hijas de las células mutadas llevarán a la enfermedad- causando la mutación genética. Esta persona es un mosaico genético - lo que significa que él / ella tiene una mezcla de células, algunas que contienen la mutación nueva ("BB") y algunas que no la tienen ("bb"). Cuando alguien es un mosaico genético de una mutación en uno de los genes causantes de hiperqueratosis epidermolítica, el resultado puede ser un nevus epidérmico. Esta es una condición similar a la ictiosis, donde la escama se sólo a una parte del cuerpo, por lo general formando remolinos de líneas o rayas. Estas rayas representan las regiones de la piel que derivan de una sola célula madre embrionaria. Si esa célula madre también dio lugar a células hijas destinada a formar parte del plasma germinal (es decir, las células que dan lugar a óvulos o espermatozoides), la mutación genética ("B") se podría pasar a las generaciones futuras. Pero en ese caso, todas las células de la progenie portaría la mutación (es decir, todo sería "Bb"), y el niño tendría la hiperqueratosis epidermolítica en forma generalizada. Raros casos han sido documentados en los que un padre que tenía un nevus epidérmico del tipo de hiperqueratosis epidermolítica (no todos los nevus epidérmicos son causadas por mutaciones en los genes de hiperqueratosis epidermolítica) tuvo un hijo con hiperqueratosis epidermolítica generalizada. Además, es posible tener mosaicismo silente de la línea germinal - es decir, el mosaicismo en espermatozoides u óvulos sin cambios en la piel como un nevus epidérmico. Aunque es raro, esta es la razón por la que el riesgo de recurrencia de un rasgo dominante sigue siendo un poco mayor en los padres que no muestran signos de la enfermedad que en la población en general, y pone de relieve la importancia del asesoramiento genético formal que incluye el examen de los padres en riesgo.

12. El gen afectado FLG codifica para la proteína filagrina.

13. Con un 10% de la población que lleva el gen mutado FLG, una persona al azar tendría una probabilidad de 1 en 10 de ser "Bb" (tener un gen FLG mutado, y que se manifieste con piel algo seca). La probabilidad de conocer y casarse con otra persona que sea Bb es de 1 en 10. (Así que la probabilidad que dos personas Bb se conozcan es $1 / 10 \times 1 / 10 = 1 / 100$). Si esas dos personas tienen hijos, la posibilidad que un niño sea "BB" es de 1 en 4, y ese niño tendría Ictiosis vulgar. Con esto, la frecuencia esperada de ictiosis vulgar en la población es de 1 en 400. Lo que nosotros consideramos como el fenotipo de ictiosis vulgar puede que no sea tan común como 1 de cada 10 (estimaciones clínicas van desde 1 en 250 a 1 en mil o dos mil), pero otras características de la enfermedad, tales como la piel seca y eczema (dermatitis atópica) son sin duda comunes!

14. Las mutaciones también pueden ser neutrales y no tener ningún efecto aparente sobre la supervivencia del organismo. Estas mutaciones, llamadas polimorfismos genéticos, son muy comunes en el genoma y se transmiten de padres a hijos, distribuidos en la población general. Los polimorfismos genéticos, por lo tanto, son marcadores útiles de parentesco.

15. El gen de la ictiosis vulgar puede ser considerado de penetrancia incompleta - donde es posible que una persona porte el gen, pero no muestran los signos clínicos.

16. El gen de la ictiosis ligada al cromosoma X es una interesante excepción al patrón habitual de las condiciones de la piel que presentan herencia ligada al X. La mayoría de los genes en el cromosoma X se someten a lyonización durante la vida embrionaria temprana. Este es un proceso de inactivación del cromosoma X, en el cual un cromosoma X en cada célula femenina se inactiva (no operativo) como un mecanismo para igualar el aporte genético de células masculinas y femeninas, ya que el cromosoma Y es muy pequeño y contiene pocos genes. (En algunos casos demasiado aporte genético es tan malo como demasiado poco). Debido a esto, muchas de las condiciones ligadas al cromosoma X que causan enfermedades de la piel aparecen en las mujeres sólo en parte de su cuerpo, en líneas y rayas, al igual que el patrón de nevos epidérmicos, debido al mosaicismo somático discutido en una nota anterior. Así, la condición se manifiesta en las células de la piel donde el cromosoma X que lleva el alelo mutado es el cromosoma X activo. Donde la piel es normal, el cromosoma X que lleva el alelo normal es el activo. En la familia FIRST, el síndrome de Conradi-Hunerman-Happle y el síndrome CHILD son ejemplos de este patrón, los cuales se consideran condiciones "dominantes" ligados al cromosoma X, puesto que el trastorno se expresa con un solo alelo mutado (es decir, "X * X"). Por el contrario, la parte del cromosoma X que porta el gen de la ictiosis ligada al X no se somete a la inactivación del X, es decir, los genes en esta pequeña región permanecen activos en los dos cromosomas X. Así, las mujeres portadoras del gen recesivo ligado a X tienen un alelo normal en todas sus células y ya que el rasgo es recesivo, no presentan la enfermedad de la piel.

17. Los hombres nacidos de una mujer que lleva el gen de ictiosis ligada al cromosoma X tienen una probabilidad de 50-50 de heredar el gen de la ictiosis ligada al cromosoma X. Las hijas mujeres tienen a su vez una probabilidad de 50-50 de ser portadoras.

18. es decir, los hijos hombres de su hija

19. La probabilidad depende de la frecuencia de la enfermedad en la población. A pesar que la ictiosis ligada al cromosoma X es poco frecuente en la población general, es bastante común para una enfermedad genética, que ocurre en 1:2000 a 1:6000 hombres. La probabilidad que un hombre con ictiosis ligada al cromosoma X se case con una mujer que lleva la mutación del gen sería algo mayor - porque se generan más portadoras que hombres afectados.

La información que aquí se presenta está diseñada para ser instructiva en general y se deriva de fuentes confiables. Los conceptos genéticos involucrados son muy técnicos en muchos casos y se han simplificado para mayor claridad. La información presentada no es, ni pretende ser, suficiente para que los lectores tomen una decisión acerca de su situación genética personal. Los lectores siempre deben consultar a un genetista profesional o un médico para el consejo genético individualizado antes de tomar cualquier decisión en sus casos individuales.

Un agradecimiento especial a Esteban Fernández Faith por traducir esta información para FIRST



2616 N. Broad Street
Colmar, PA 18915
800.545.3286
info@firstskinfoundation.org
www.firstskinfoundation.org