

## Anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata. Genetic anticipation in Cuban families with acne conglobata.

*Raquel Rojas Bruzón,<sup>I</sup> Guillermo Martínez Valdés,<sup>II</sup> Luis Almaguer-Mederos.<sup>III</sup>*

### Resumen

El acné conglobata es una variante grave de acné con una etiología multifactorial. La identificación de cinco familias con esta enfermedad en la región oriental de Cuba aportó evidencias de la existencia de anticipación genética en la misma, sin embargo, no se conocen su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata. Se realizó un estudio descriptivo en una muestra de 37 pacientes con acné conglobata. El diagnóstico de la enfermedad se estableció sobre criterios clínicos. Se encontró diferencias significativas para la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ( $\chi^2= 12,86$ ;  $p=0,025$ ). La anticipación tuvo una frecuencia de 100 % y su magnitud varió entre 2 y 32 años con una media de  $13,04\pm 8,85$  años. Ni el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad ( $p=0,801$ ), ni su edad conceptual ( $p=0,197$ ), ni el sexo del descendiente ( $p=0,20$ ), influyeron significativamente sobre la anticipación genética. Se demostró la ocurrencia de anticipación genética en familias cubanas afectadas por el acné conglobata y que ésta no es influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptual o el sexo del descendiente.

**Palabras clave:** Acné conglobata, anticipación genética, edad de inicio, mutaciones dinámicas.

### Abstract

Acne conglobata is a serious acne variant having a multifactorial etiology. The identification of this disease in five families of the eastern Cuban region contributed evidences of its genetic anticipation existence; though, its frequency, intensiveness, or those factors influencing or determining it are unknown. This work was aimed at characterizing the genetic anticipation phenomenon in Cuban families having acne conglobata. A descriptive study in a 37 patients sample with acne conglobata was carried out. The disease was diagnosed based on clinical criteria. Meaningful differences were found for the starting age of the disease for patients among generations ( $\chi^2= 12,86$ ;  $p=0,025$ ). The anticipation showed a 100 % frequency and its value varied between 2 and 32 years with a mean value equal to  $13,04\pm 8,85$  years. Neither the sex of the progenitor transmitter of the disease ( $p=0,801$ ), nor his/her conceptual age ( $p=0,197$ ), nor the sex of the offspring ( $p=0,20$ ), significantly influenced on genetic anticipation. The genetic anticipation in Cuban families affected by acne conglobata was demonstrated and also that it was neither influenced by the sex of the disease-transmitter progenitor, nor by his/hers conceptual age or the offspring sex.

**Keywords:** Acne conglobata, genetic anticipation, starting age, dynamic mutations.

---

<sup>I</sup> Especialista de Segundo Grado en Quemados y Cirugía Plástica. Profesora Auxiliar. Hospital General "Vladimir Ilich Lenin". Provincia Holguin. Cuba. E-mail: [bruzon@hvil.hlg.sld.cu](mailto:bruzon@hvil.hlg.sld.cu).

<sup>II</sup> Especialista de Primer Grado en Quemados y Cirugía Plástica. Hospital General "Vladimir Ilich Lenin". Provincia Holguin. Cuba.

<sup>III</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias "Carlos J. Finlay". Provincia Holguin. Cuba.

---

## **Introducción**

El acné conglobata es una variante grave de acné. El término "conglobata" significa reunido en masa o montón.<sup>1</sup> Las lesiones predominantes son nódulos, quistes y abscesos que confluyen y segregan un líquido purulento y maloliente. Aun cuando el acné como entidad patológica ha sido investigado extensamente, la variante conglobata ha sido poco caracterizada, probablemente por su baja frecuencia.

Los estudios de prevalencia refieren que el acné severo en hombres y mujeres ocurre en edades de 15 a 44 años, y que prevalece en individuos de sexo masculino sobre individuos de sexo femenino en una proporción de 1,6:1.<sup>2</sup> Globalmente, se han reportado casos de acné conglobata asociados a la hidradenitis supurativa con una frecuencia algo menor al 1 %; en regiones industrializadas esta asociación solo alcanza una frecuencia del 0,34 %.<sup>3</sup> Aun cuando en Cuba no se han realizado estudios epidemiológicos sistemáticos que permitan conocer las tasas de incidencia y prevalencia para esta enfermedad en el país, la identificación de cinco familias en la región oriental permitió establecer al grupo etario de 20 a 45 años y al sexo femenino como los más afectados.<sup>4</sup>

La etiología del acné conglobata es de carácter multifactorial y puede tener una presentación idiopática o familiar.<sup>5</sup> Se ha encontrado una mayor frecuencia de casos con acné conglobata en individuos afectados por el síndrome Klinefelter (47,XXY) o el síndrome XYY (47,XYY), lo que ha reforzado el concepto de un componente genético como parte de la etiología de la enfermedad.<sup>6</sup> Adicionalmente, se ha reportado un caso con el síndrome de queratitis-ictiosis-sordera (OMIM 148210), que presentaba acné conglobata como parte del cuadro clínico. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen de la conexina 26 (GJB2) (13q11-q12) y en este caso en particular, se encontró la mutación D50N (148G>A). Se sugirió que mutaciones en este gen podrían estar asociadas a enfermedades de las glándulas sebáceas.<sup>7</sup> Se han reportado dos familias euro-asiáticas en las que varios de sus miembros, en tres generaciones sucesivas, padecían de acné conglobata asociada a la hidradenitis supurativa, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión del acné conglobata.<sup>5,8</sup> En la región oriental de Cuba se han detectado cinco grandes familias con un total de 177 individuos enfermos. La elaboración de los árboles genealógicos de estas familias permitió establecer un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión de la enfermedad y aportó evidencias de la existencia de anticipación genética.<sup>4</sup>

La anticipación genética puede ser definida como la tendencia de una enfermedad hereditaria a una más temprana aparición y a un curso más severo en generaciones sucesivas de una familia afectada por la enfermedad.<sup>9</sup> Usualmente, la anticipación genética es considerada como marcador de enfermedades causadas por mutaciones dinámicas, consistentes en la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN y puede ser influida por el sexo y la edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad, y el sexo del descendiente.<sup>9</sup>

Aun cuando existen evidencias de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata,<sup>4</sup> no se conocen su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan. Por estas razones, este estudio se propone caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata.

## **Métodos**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en una muestra de 37 pacientes con acné conglobata, seleccionados a partir de 117 enfermos diagnosticados en el periodo comprendido entre el mes de mayo del año 2003 y el mes de junio de 2005 en el Hospital Vladimir Ilich Lenin; todos los pacientes procedieron de las provincias de Holguín y Granma.<sup>4</sup> Fueron incluidos en el estudio todos los enfermos con diagnóstico clínico de acné conglobata en los que fue posible precisar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad.

A partir de los 37 pacientes enfermos incluidos en el estudio, se conformaron 26 pares progenitor-descendiente. Se obtuvo información relativa a la familia a que pertenece cada caso, al sexo y edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y al sexo del descendiente enfermo. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas incluidas en el estudio.

### **Examen clínico y reconstrucción genealógica**

El diagnóstico clínico de acné conglobata se realizó sobre la base de la identificación de formaciones nodulares severas, celulitis desecante del cuero cabelludo, hidroadenitis supurativa y fistula pilonidal.<sup>10</sup> Se definió la edad de inicio de la enfermedad como el momento a partir del cual el individuo comenzó a manifestar síntomas característicos de acné conglobata, que representaron un cambio permanente en su estado de salud. Este dato se obtuvo a través de un interrogatorio al individuo enfermo o familiares.

Se elaboraron los árboles genealógicos correspondientes a cada una de las familias identificadas a partir del diagnóstico clínico de acné conglobata en los casos índice. Se obtuvo información relativa a las relaciones de parentesco y estatus clínico a través de una entrevista realizada a los casos índice y familiares cercanos. Los árboles genealógicos resultantes se digitalizaron con el uso del software *Cyrillic 3.0* (*Cyrillic Software*, Reino Unido).

### Anticipación genética

La frecuencia de la anticipación se definió como el número de ocasiones en que se observa anticipación con respecto al total de transmisiones estudiadas. La magnitud de la anticipación genética se definió como la diferencia en las edades de inicio de la enfermedad entre pares progenitor-descendiente o entre pares de hermanos.

### Procesamiento estadístico

Se realizaron análisis de frecuencia para las variables incluidas en el estudio. Se emplearon estadígrafos de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables estudiadas. Las comparaciones de medias para la edad de inicio entre las diferentes generaciones y entre las diferentes familias estudiadas se realizaron a través de la prueba de Kruskal-Wallis. Tanto la posible influencia del sexo del progenitor transmisor de la enfermedad como del sexo del descendiente afectado, se evaluó a través de la U de Mann-Whitney. La posible influencia de la edad conceptiva sobre la anticipación se evaluó a través del coeficiente de correlación de Spearman. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software *STATISTICA* (versión 6.0).<sup>11</sup>

## Resultados

### Edad de inicio

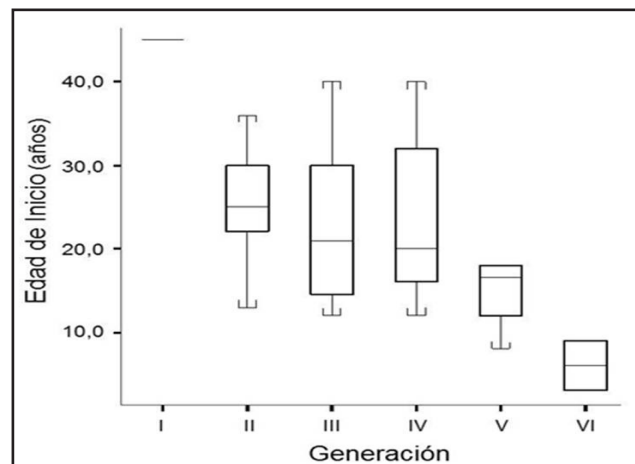
La edad de inicio de la enfermedad varió entre los 3 y 45 años de edad, con una media de  $21,6 \pm 10,0$  años. La distribución de la edad de inicio de la enfermedad en las familias incluidas en el estudio no siguió una distribución normal y fue multimodal con modas en los 12, 14, 18, 20 y 30 años de edad. La asimetría fue de  $0,54 \pm 0,38$  unidades, mientras que la curtosis fue de  $-0,44 \pm 0,75$  unidades. El 57,9 % de la distribución correspondió a individuos con edades de inicio anteriores a los 21 años de edad. No hubo diferencias significativas entre individuos de sexo masculino y femenino para la edad de inicio de la enfermedad ( $U=173,5$ ;  $p=0,84$ ). Tampoco hubo diferencias significativas entre las familias estudiadas para la

edad de inicio de la enfermedad ( $\chi^2= 4,45$ ;  $p=0,35$ ).

### Anticipación genética

El análisis de la distribución de la edad de inicio de la enfermedad por generación en las cinco familias incluidas en el estudio, arrojó que existe una tendencia a que la edad de inicio disminuya a medida que la enfermedad es transmitida de generación en generación (Figura 1). El único individuo perteneciente a la primera generación tuvo una edad de inicio de 45 años. La edad de inicio promedio de la enfermedad de la segunda a la sexta generaciones fue como sigue:  $25,2 \pm 8,64$ ;  $22,9 \pm 8,64$ ;  $23,6 \pm 9,2$ ;  $15,1 \pm 3,48$ ; y  $6,0 \pm 4,24$  años, respectivamente. Hubo diferencias significativas para la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ( $\chi^2= 12,86$ ;  $p=0,025$ ).

**Figura 1.** Distribución de la edad de inicio por generación en las cinco familias incluidas en el estudio. El número de individuos incluidos por generación es como sigue: I (n=1); II (n=5); III (n=8); IV (n=19); V (n=10); VI (n=2).



El análisis de la edad de inicio en pares progenitor-descendientes aportó que hubo anticipación en el 100 % de las transmisiones. La magnitud de la anticipación varió entre 2 y 32 años con una media de  $13,04 \pm 8,85$  años (Tabla 1). El 50 % de los pares progenitor-descendiente correspondió a transmisiones paternas de la enfermedad. Se obtuvo que la magnitud promedio de la anticipación genética en las transmisiones maternas fuera mayor que la encontrada en transmisiones paternas (Tabla 1). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $U=79,5$ ;  $p=0,801$ ). En pares progenitor-descendiente no hubo correlación significativa entre la anticipación genética y la edad conceptiva ( $r=0,26$ ;  $p=0,197$ ). Como tendencia, se obtuvo que a medida

que avanzó la edad conceptiva en transmisiones paternas disminuyó la magnitud de la anticipación genética ( $r=-0,093$ ;  $p=0,762$ ). En las transmisiones maternas se obtuvo lo opuesto ( $r=0,489$ ;  $p=0,09$ ).

**Tabla 1.** Anticipación genética en pares progenitor-descendiente con acné conglobata.

	Total	Vía de transmisión	
		Paterna	Materna
Número de transmisiones (%)	26 (100)	13 (50,0)	13 (50,0)
<b>Anticipación</b>			
<i>Rango</i>	2-32	2-32	2-26
<i>Media</i>	13,04	12,46	13,62
<i>D.E</i>	8,85	8,67	9,34

La magnitud de la anticipación tuvo una media de  $14,6\pm 8,84$  años en descendientes de sexo masculino, y de  $10,1\pm 8,58$  años en descendientes de sexo femenino. Aun cuando la anticipación fue mayor en los descendientes de sexo masculino, no fue significativamente diferente a la encontrada en los descendientes de sexo femenino ( $U=53,0$ ;  $p=0,20$ ).

### Discusión

La anticipación genética como fenómeno biológico se ha confirmado en numerosas enfermedades de distinta naturaleza.<sup>12</sup> Entre estas se incluyen enfermedades neurológicas o psiquiátricas como la epilepsia, la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington y el trastorno bipolar. También se ha encontrado anticipación en formas de cáncer familiar como el síndrome de Lynch, cáncer de mamas y cáncer de colon no polipósico familiar, en enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la enfermedad de Behçet, en sorderas hereditarias no sindrómica y en malignidades hematológicas familiares.<sup>12</sup>

A partir del estudio de cinco familias cubanas afectadas por el acné conglobata, se obtuvieron evidencias de la ocurrencia de anticipación genética. Hubo una tendencia a que la edad de inicio de la enfermedad disminuyera a medida que se avanzó en las generaciones; esta tendencia fue más evidente en las generaciones más recientes. Por otra parte, en todos los pares progenitor-descendiente estudiados se observó la ocurrencia de anticipación genética. Nunca antes se había demostrado la ocurrencia de

anticipación genética en familias afectadas por el acné conglobata.

En varias enfermedades en las que se ha confirmado la presencia de anticipación genética, se ha comprobado que esta depende del sexo del progenitor de la enfermedad, y que puede ser influida por la edad conceptiva y por el sexo del descendiente.<sup>13</sup> En el caso de las familias cubanas con acné conglobata, no se pudo comprobar que alguno de estos factores tuviera una influencia significativa sobre la anticipación genética. Este resultado podría derivar de la falta de potencia estadística asociada al reducido tamaño muestral empleado en el estudio. En consecuencia, sería de importancia ampliar este estudio a partir de la incorporación de nuevos casos.

En varias de las enfermedades asociadas a la anticipación genética se han podido esclarecer los fundamentos moleculares de este fenómeno. En las enfermedades neurodegenerativas se ha demostrado que la anticipación se debe a la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN, situadas en regiones codificadoras o no codificadoras de los genes implicados; el incremento intergeneracional en el número de repeticiones implica una presentación más temprana de la enfermedad a medida que se avanza en las generaciones en las familias afectadas.<sup>13</sup> Más recientemente, se ha encontrado que la anticipación genética en el cáncer de mama familiar y en la disqueratosis congénita, está asociada al acortamiento de secuencias repetitivas de TTAGGG en los telómeros de los cromosomas.<sup>14,15</sup> En este caso, el acortamiento de los telómeros se debe a mutaciones en genes que codifican componentes del complejo enzimático de la telomerasa.

Es posible que la anticipación genética observada en familias con acné conglobata se deba a alguno de los mecanismos anteriormente apuntados. En la actualidad se conoce poco sobre mutaciones asociadas a enfermedades de las glándulas sebáceas, probablemente por el escaso número de familias afectadas identificadas y bien caracterizadas. Quizás la enfermedad más estudiada en este sentido sea el acné inversa o hidradenitis supurativa. Se ha comprobado que mutaciones en los genes NCSTN, PSENEN y PSEN1 que codifican componentes del complejo de la  $\gamma$ -secretasa, están asociadas a variantes poco frecuentes de hidradenitis supurativa.<sup>16</sup> Con relación al acné conglobata, reciente se ha reportado que los polimorfismos de un solo nucleótido Asp299Gly y Thr399Ile en el gen que codifica el receptor-4 tipo *toll*, protegen contra esta enfermedad.<sup>17</sup> En este contexto, las familias cubanas afectadas por el acné conglobata

representan una oportunidad para la exploración de sus fundamentos genético-moleculares y patofisiológicos, que conducirán a la implementación de programas de diagnóstico molecular confirmatorio y predictivo y al desarrollo de ensayos clínicos en busca de opciones terapéuticas efectivas.

La incorporación de la información aquí presentada a los servicios de asesoramiento genético es vital para una correcta orientación a los pacientes afectados y familiares involucrados. La ocurrencia de una elevada proporción de casos juveniles, unido a la severidad del cuadro clínico y al reducido número de opciones

diagnósticas y terapéuticas disponibles, revelan la existencia de un serio problema de salud que requiere de un abordaje multidisciplinario e integrador.

En conclusión, se demostró la ocurrencia de anticipación genética en familias cubanas afectadas por el acné conglobata, y que ésta no es influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptiva o el sexo del descendiente. Nuevos estudios serán necesarios para profundizar en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales causantes o modificadores de la anticipación genética en estas familias.

---

### Referencias bibliográficas

1. Del Castillo AL, Quezada VD, De Bernard C, Rodríguez P. Acné Conglobata con hidradenitis suppurativa en región glútea. *Dermatología venezolana* [en línea]. 2001 [fecha de acceso 12 de abril de 2012]; 39(2). URL disponible en: [svdcd.org.ve/revista/2001//02/DV-2-2001-Acne.pdf](http://svdcd.org.ve/revista/2001//02/DV-2-2001-Acne.pdf).
2. Stern RS. The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):931-5.
3. Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthropathy. *Am J Med Sci*. 2001;21(3):195-7.
4. Valdez Martínez G, Rojas Bruzón R, Ramírez Martínez JR. Estudio clínico epidemiológico del acné conglobata en cinco familias cubanas. *Dermatología venezolana* [en línea]. 2006 Jun [fecha de acceso 12 abril de 2012]. URL disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEFLPVUPFKXHZIDQIO.php>.
5. Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favor of single gene transmission. *J Med Genet*. 1984;21(4):281-285.
6. Wollenberg A, Wolff H, Jansen T. Acné conglobata and Klinefelter's Syndrome. *Br J Dermatol*. 1997;136(3):421-3.
7. Maintz L, Betz RC, Allam JP, Wenzel J, Jaksche A, Friodrichs N, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome in association with follicular occlusion triad. *Eur J Dermatol*. 2005;15(5):347-352.
8. Prasad PVS, Kaviarasan PS, Joseph JM, Madhuri S, Viswanathan P. Familial acne inversa with acne conglobata in three generations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(3):283-285.
9. Friedman J. Anticipation in hereditary disease: the history of a biomedical concept. *Hum Genet*. 2011;130:705-714.
10. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004;22:385-386.
11. StatSoft, Inc., 2003. STATISTICA (Data Analysis Software System), version 6. URL disponible en: <http://www.statsoft.com>.
12. Friedman JE. Anticipation in hereditary disease: the history of a biomedical concept. *Hum Genet*. 2011;130(6):705-14.
13. Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet*. 2005;6(10):729-742.
14. Martinez-Delgado B, Yanowsky K, Inglada-Perez L, Domingo S, Urioste MJ, Osorio A, Benitez J. Genetic anticipation is associated with telomere shortening in hereditary breast cancer. *PLoS Genet*. 2011;7(7):e1002182.
15. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(44):15960-4.
16. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou N, Hills N, Mortimer PS, et al. Mutations in the  $\gamma$ -secretase genes NCSTN, PSENEN and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (Acne Inversa). *J Invest Derm*. 2012. doi: 10.1038/jid.2012.162.
17. Grech I, Giatrakou S, Damoraki G, Pistiki G, Kaldrimidis P, Giamarellos-Bourboulis GJ, Stavrianeas N. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;26(12):1538-43.