

Incontinentia pigmenti: tres nuevos casos que demuestran que no es sólo cosa de mujeres

M. Feito-Rodríguez^a, J. García-Macarrón^a, E. Ruiz Bravo-Burguillos^b, Á. Vera-Casaño^c y R. de Lucas-Laguna^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

La *incontinentia pigmenti* es una genodermatosis infrecuente con carácter multisistémico que sigue un patrón de herencia dominante ligado a X, por lo que resulta letal en la mayoría de varones afectados intraútero y muestra gran variabilidad clínica cuando se expresa en mujeres. Recientemente se ha encontrado que las mutaciones del gen NEMO/IKK- γ localizado en Xq28 causan la expresión de la enfermedad, siendo una única mutación la responsable de aproximadamente un 80% de los casos. La *incontinentia pigmenti* interesa a varias especialidades médicas, aunque son la clínica cutánea y la historia familiar las que marcan el diagnóstico, ayudadas de los hallazgos histológicos. No obstante, la identificación reciente del gen responsable del fenotipo de la enfermedad permite la resolución de muchos casos dudosos mediante estudio genético.

Presentamos a continuación tres nuevos casos de esta patología (dos mujeres y un varón) en diferentes estadios evolutivos, que muestran el amplio espectro clínico con el que esta patología puede llegar a nuestra consulta.

Palabras clave: *incontinentia pigmenti*, enfermedad ampollosa hereditaria.

INCONTINENTIA PIGMENTI: THREE NEW CASES THAT DEMONSTRATE IT IS NOT ONLY A MATTER OF WOMEN

Abstract. *Incontinentia pigmenti* is a rare, dominantly X-linked genodermatosis characterized by multisystemic involvement that is lethal prenatally in the majority of affected males and shows great clinical variability when it is expressed in women. Recently it has been shown that mutations of the gene NEMO/IKK- γ located in Xq28 cause the expression of the disease, being only one mutation responsible for approximately 80% of the cases. The diagnosis of *incontinentia pigmenti* is performed based on clinical features and family history with the support of histological findings. Nevertheless, as the gene responsible for the phenotype of the disease has been identified, a genetic study may be employed for doubtful cases.

We report three cases of this entity (two women and one man) in different clinical stages of development that show the broad clinical spectrum we may encounter in the clinic.

Key words: *incontinentia pigmenti*, hereditary bullous disease.

Introducción

La *incontinentia pigmenti* (IP) es una genodermatosis infrecuente con carácter multisistémico. En la actualidad solamente se acepta la llamada clásicamente IP 2 o forma hereditaria. Los casos descritos previamente como IP 1 o forma esporádica corresponden más bien a mosaicismos

pigmentarios, y no a verdaderos casos de IP tal y como se entiende en el momento actual^{1,2}.

Presentamos tres casos de IP –dos mujeres y un varón– con presentación clínica y curso evolutivo diferentes.

Casos clínicos

Caso 1

Una niña de 3 días de vida, nacida de embarazo y parto normales, sin antecedentes familiares de interés, es referida a nuestra consulta al tercer día de vida para valoración de

Correspondencia:
Marta Feito Rodríguez.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: marta8marta@hotmail.com

Aceptado el 15 de septiembre de 2006.

lesiones vesiculosas interpretadas como herpéticas, tratadas sin éxito con aciclovir intravenoso. En la exploración física se objetivaron lesiones vesiculosas, erosivas, que alternaban con otras de aspecto costroso, siguiendo un trayecto lineal longitudinal en miembros inferiores (fig. 1), y trayectos lineales transversales y en «V» en tronco posterior. Más tarde las lesiones fueron evolucionando, y a las tres semanas de vida coexistían lesiones hiperqueratósicas junto con otras vesiculerosivas en miembros inferiores, al mismo tiempo que aparecieron otras de aspecto verrucoso en porción acral de miembros superiores. Además, esta paciente desarrolló en un corto periodo de tiempo estrabismo y patología retiniana que desembocó finalmente en un desprendimiento de retina. El estudio anatomopatológico evidenció espongirosis eosinofílica y vesículas rellenas de eosinófilos, todo ello consistente con el diagnóstico de IP.

Caso 2

Una niña de 6 meses de vida es referida a nuestra consulta para valoración de máculas hiperpigmentadas que confluían en placas con disposición arremolinada en tronco anterior y en «V» en tronco posterior (fig. 2). En miembros superiores e inferiores tomaban disposición lineal, coexistiendo con placas hiperqueratósicas y lesiones verrucosas acrales. Según informes previos de su hospital de referencia, habían existido lesiones vesiculosas previas generalizadas, que habían remitido en el momento actual. Entre sus antecedentes familiares destacaban dos abortos maternos previos, ambos varones, en el quinto y sexto mes de embarazo. Además, la paciente presentaba clínica a otros dos niveles: oftalmológica, con retinopatía en estudio, y neurológica, con episodios convulsivos generalizados que se correlacionaron con malformaciones venosas vistas en resonancia magnética en territorio parietooccipital.

Caso 3

El último caso clínico corresponde a un varón, sin antecedentes familiares de interés, referido a nuestras consultas al sexto día de vida por lesiones papulovesiculosas lineales en miembro inferior izquierdo, que semanas después fueron desapareciendo, siendo sustituidas por otras lesiones hiperpigmentadas con descamación superficial más evidentes en fosa poplítea (fig. 3). Se planteó diagnóstico diferencial con otras entidades –fundamentalmente NEVIL– y se realizó estudio histológico, donde se evidenciaron espongirosis eosinofílica, vesículas rellenas de eosinófilos y disqueratosis focal (fig. 4), compatibles con el diagnóstico de IP. El cariotipo era normal, y tras tres años de seguimiento, permanece asintomático con involución espontánea de las lesiones cutáneas.



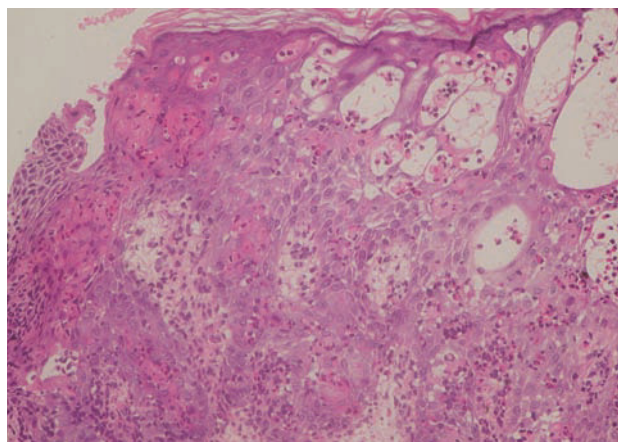
Eritema y vesiculación sobre base inflamatoria con distribución lineal longitudinal en extremidades inferiores (estadio 1). Placa verrucosa hiperqueratósica en rodilla (estadio 2).



Máculas hiperpigmentadas con distribución blaschkoide en espalda (estadio 3).



Eritema y lesiones papulovesiculosas lineales en miembro inferior izquierdo.



Dermatitis espongíotica eosinofílica, vesículas intraepidérmicas rellenas de eosinófilos y células disqueratóticas múltiples; todos ellos son hallazgos histológicos típicos del estadio 1. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)

La IP es un trastorno multisistémico que se hereda de forma dominante ligado a X, lo que se demuestra por la mayor afectación de mujeres y la transmisión por líneas femeninas¹⁻³. Al igual que en otras patologías con herencia ligada a X, la variabilidad clínica observada en mujeres es atribuida al fenómeno de lionización. La IP es letal en la mayoría de varones afectados intraútero, lo cual desemboca, en un gran número de casos, en aborto⁴. Recientemente se ha encontrado que las mutaciones localizadas en el gen NEMO (componente imprescindible en la vía de protección celular frente a la apoptosis inducida por la familia del factor TNF), localizado en el segmento Xq28, causan la enfermedad; es más, una única mutación provoca el 80% de los casos, lo que tiene una consecuencia práctica inmediata: permite el consejo genético en un número importante de casos⁵. Los tres casos que hemos presentado previamente se encuentran pendientes en estos momentos del resultado del estudio genético.

Son excepcionales los casos de IP en varones, y por ello se recomienda la realización de un estudio genético completo, buscando alguno de estos tres mecanismos que faciliten la supervivencia de los mismos⁴: a) adición de un cromosoma X (por ejemplo, 47 XXY, que supondría un estado de heterocigosidad funcional); b) mosaicismo somático; c) alelos hipomórficos, mutaciones menos deletéreas en dominios diferentes del gen NEMO, que provocarían fenotipos diferentes, como ELA-ID⁶ (displasia anhidrótica ectodérmica más inmunodeficiencia) o ELA-ID-OL (lo anterior más osteopetrosis y linfedema), y que muchos autores sostienen que son un continuo con la IP. No se conoce bien la historia natural de la enfermedad en varones afectados supervivientes. En contra de lo que en un principio se podría es-

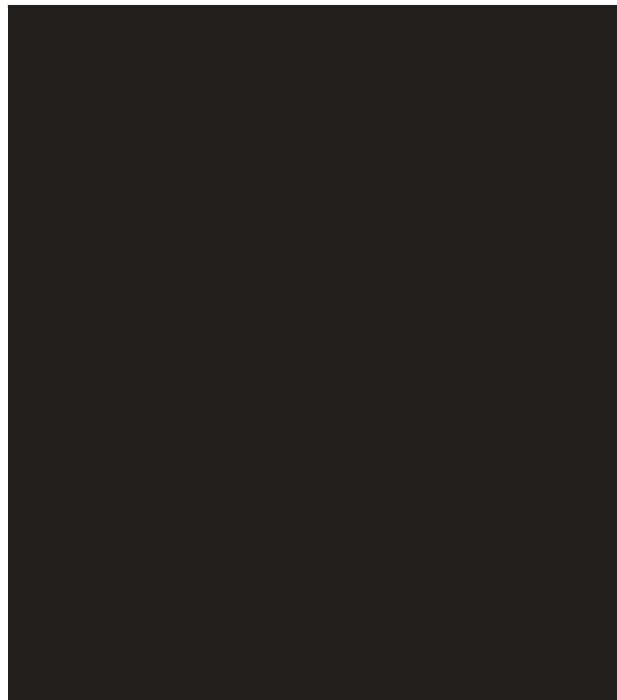
perar, y según la escasa literatura publicada hasta el momento, no tienen mayores tasas de mortalidad que las mujeres afectas, aunque harían falta más estudios y con mayor número de pacientes para aclarar este punto⁷.

La clínica típica de esta patología consta de cuatro estadios: vesiculoso (90% casos), verrucoso (70%), hiperpigmentado (98%) y atrófico (42%), como hemos presentado previamente^{1,2,8-10}. Los diferentes estadios no son compartimentos estancos, sino que pueden solaparse entre sí; no obstante, las lesiones van cambiando de localización a medida que se pasa de un estadio a otro, teniendo predilección por el tronco y miembros en la fase vesiculoso y por los miembros, principalmente en zonas acrales, en la fase hiperqueratósica. De cara a un diagnóstico retrospectivo^{11,12}, sobre todo en familiares de probandos, hemos de fijarnos en las lesiones de los dos últimos estadios: por un lado, las máculas hiperpigmentadas, que además de presentarse como grandes bandas con distribución blaschkoide, pueden hacerlo de una forma más sutil como máculas hiperpigmentadas de escasos centímetros de diámetro, más frecuentemente localizadas en región axilar, inguinal o mamaria. De igual forma las bandas atróficas, pálidas y sin vello, con predilección por la parte posterior de los miembros inferiores (propias del último estadio), pueden pasar inadvertidas si no se explora minuciosamente al paciente. Las series que incluyen más población adulta, principalmente a través de un diagnóstico retrospectivo, informan de mayor frecuencia de aparición de este último estadio y menor número de complicaciones neurooftalmológicas, por lo que se podría interpretar que otras series, de casos pediátricos fundamentalmente, pudieran sobreestimar las mismas al incluir solamente población pediátrica³.

Existen alteraciones extracutáneas a varios niveles; entre ellas destacan las dentarias, no sólo por ser las más frecuentes, sino porque al tener carácter permanente en muchas ocasiones colaborarán también al diagnóstico retrospectivo^{1-3,12}. Pero es la clínica neurooftalmológica, como la de nuestros dos primeros casos, la que sin duda nos va a marcar el pronóstico^{13,14}. La alteración oftalmológica cursa con visión normal en muchas ocasiones, de ahí que esté infradiagnosticada, pero de presentarse suele ser asimétrica y severa y asociada a patología neurológica. Las manifestaciones retinianas, junto con las neurológicas, suelen ser más tempranas, presentándose en el primer año de vida; sin embargo, las manifestaciones no retinianas son algo más tardías.

Con el fin de identificar tanto los casos típicos como los más sutiles Landy y Donnai en 1993 propusieron unos criterios diagnósticos, que pueden servir al clínico a modo de guía⁹ (tabla 1). En ellos se da mucho peso a los antecedentes familiares, de forma que cuando éstos están presentes los criterios menores pasan a ser mayores, y apoyan el diagnóstico de IP de igual manera que los clásicos criterios cutáneos. Por el contrario si no existen antecedentes familiares reconocibles, al menos un criterio mayor cutáneo es neces-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de *incontinentia pigmenti*



Fuente: Landy SJ, Donnai D⁹.
IP: *incontinentia pigmenti*.

rio para establecer el diagnóstico y unos criterios menores para apoyarlo. Los cambios histológicos de los diferentes estadios son característicos aunque no patognomónicos¹⁵ y desempeñan un papel importante en el diagnóstico, apoyando los hallazgos clínicos. Recurriremos al estudio genético, en líneas generales, para proporcionar consejo genético y para confirmar aquellos casos dudosos así como los que se presentan en varones.

En cuanto al tratamiento, no hay auténticos protocolos sobre el manejo de la IP, pero sí algunas guías que pueden ser de gran ayuda¹. Así, la clínica cutánea cursa con resolución espontánea, y el tratamiento es sólo de apoyo. Es muy importante efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz de la patología dentaria para evitar complicaciones secundarias, con controles radiológicos desde los dos años de vida, realizando cirugía correctora en caso necesario. Por otro lado, resulta imprescindible practicar una buena exploración neurológica en el momento del diagnóstico, recurriendo a las pruebas de imagen si se detectara alguna anomalía, tal y como se ha visto en el segundo caso clínico que hemos presentado anteriormente. Por último se recomiendan controles estrictos oftalmológicos¹⁴ con mayor periodicidad durante el primer año (tiempo en el que suele aparecer la patología retiniana) y posteriormente, hasta los tres o cuatro años, algo más espaciados.

Concluyendo, diremos que la IP es un trastorno infrecuente con herencia dominante ligada a X, por lo que la

mayoría de casos comunicados corresponden a mujeres; los casos en varones son raros. Aunque es necesario un enfoque multidisciplinar para un correcto manejo de la misma, el diagnóstico recae principalmente en la clínica cutánea, ayudada de los estudios histológicos y genéticos. Queremos enfatizar la importancia de la clínica cutánea tardía (tercer y cuarto estadio) y de la clínica dental, ya que nos van a permitir en gran número de casos realizar un diagnóstico retrospectivo.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:169-87.
2. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139:1163-70.
3. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:474-80.
4. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Survival of male patients with Incontinentia Pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69:1210-7.
5. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmento. *Nature*. 2000;405:466-72.
6. Mansour S, Woffendin H, Mitton S, Jeffery I, Jakins T, Kenwrick S, et al. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet*. 2001;99:172-7.
7. Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet*. 1998;77:201-18.
8. Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1976;112:535-42.
9. Landy SJ, Donnai D. *Incontinentia pigmenti* (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30:53-9.
10. Chan YC, Gima YC. A retrospective study of incontinentia pigmenti seen at the National Skin Centre, Singapore over a 10-year period. *Ann Acad Med Singapore*. 2001;30:409-13.
11. Wiklund DA, Weston WL. Incontinentia pigmenti. A four-generation study. *Arch Dermatol*. 1980;116:701-3.
12. Spallone A. *Incontinentia pigmenti* (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:629-34.
13. O'Brien JE, Feingold M. *Incontinentia pigmenti*. A longitudinal study. *Am J Dis Child*. 1985;139:711-2.
14. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of *incontinentia pigmenti*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:348-53.
15. Weedon D. Disorders of pigmentation. En: *Skin Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 333-4.