



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Incontinencia *pigmenti*

F. Cammarata-Scalisi^{a,*}, F. Fusco^b y M.V. Ursini^b



^a Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

^b Institute of Genetics and Biophysics «Adriano Buzzati-Traverso», IGB-CNR, Nápoles, Italia

Recibido el 4 de mayo de 2018; aceptado el 13 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 17 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Incontinencia
pigmenti;
IKBKG/NEMO;
Clínica;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La incontinencia *pigmenti* (síndrome de Bloch-Sulzberger) es una displasia neuroectodérmica infrecuente, con patrón de herencia ligado al X dominante, causada por mutaciones en el gen *IKBKG/NEMO* y se encuentra localizado en Xq28. La delección del exón 4 al 10 corresponde con la principal causa en aproximadamente el 80% de los casos. La incidencia estimada es de 0,7 en 100.000 nacimientos, usualmente letal en hombres hemiciotos y en el sexo femenino puede exhibir hallazgos clínicos variables. Es una entidad multisistémica, que incluye defectos en la piel, siempre presente y principal criterio diagnóstico, la cual evoluciona en cuatro etapas, asociada a alteraciones en el sistema nervioso central, globo ocular, dientes, glándula mamaria, pelo, uñas, entre otros. El objeto de esta breve revisión es resaltar los hallazgos clínicos de esta genodermatosis, con la finalidad de brindar el seguimiento médico individualizado e interdisciplinario que incluya un adecuado asesoramiento genético familiar.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Incontinentia
pigmenti;
IKBKG/NEMO;
Clinical features;
Diagnosis;
Treatment

Incontinentia Pigmenti

Abstract Incontinentia *pigmenti* (Bloch-Sulzberger syndrome) is a rare neuroectodermal dysplasia. It is an X-linked dominant disorder caused by mutations in the *IKBKG/NEMO* gene on Xq28. Approximately 80% of patients have a deletion of exons 4 to 10. Incontinentia *pigmenti* has an estimated incidence of 0.7 cases per 100,000 births. In hemizygous males, it is usually lethal, while in females, it has a wide spectrum of clinical manifestations. Incontinentia *pigmenti* is a multisystemic disease that invariably features skin changes. These changes are the main diagnostic criteria and they evolve in 4 stages, in association with other abnormalities affecting the central nervous system, eyes, teeth, mammary glands, hair, nails, skin, and other parts of the body. The aim of this brief review is to highlight the clinical features of this genodermatosis and underline the importance of case-by-case interdisciplinary management, including genetic counseling.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francocammarata19@gmail.com (F. Cammarata-Scalisi).

Introducción

La incontinencia *pigmenti* (IP, OMIM 308300) es una displasia neuroectodérmica infrecuente^{1,2}, con patrón de herencia ligado al X dominante, causada por mutaciones en el gen *IKBKG/NEMO* (GenBankNM_003639.3, OMIM 300248), anteriormente llamado *NEMO* y localizado en Xq28. Codifica un inhibidor del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B Cinas Gamma, el cual es un modulador esencial del factor de transcripción nuclear kappa B^{1,3-7}.

Fue descrita por Bloch en 1926, y Sulzberger en 1928⁴, por lo que también es conocida como el síndrome de Bloch-Sulzberger^{6,8}. Presenta alta penetrancia y expresividad variable⁴. La delección de 11,7kb del exón 4 al 10 corresponde la principal causa, en aproximadamente el 80% de los casos^{3,6,9,10}. Es causada por la recombinación entre dos repeticiones *MER67B* localizadas en los intrones 3 y 10 del gen, con consecuente abolición de la función de la proteína. Adicionalmente, pequeñas mutaciones de tipo inserción-delección o sin sentido han sido descritas. Algunas mutaciones hipomórficas del gen *IKBKG/NEMO* causan una entidad distintiva denominada displasia ectodérmica hipohipodérmica con inmunodeficiencia (OMIM 300291)^{6,11}.

Epidemiología

La incidencia estimada es de 0,7 en 100.000 nacimientos¹⁰, con 27,6 casos nuevos por año en el mundo. Entre 65 a 75% se deben a mutaciones esporádicas y entre 25 a 35% son casos familiares². Es usualmente letal en período embrionario en hombres hemocigotos^{2-4,12,13}, y el sexo femenino puede sobrevivir debido al mosaicismo funcional en la inactivación del cromosoma X^{2,4,9}, con hallazgos clínicos altamente variables³. Por lo tanto, es predominante en el sexo femenino con una relación 37:1. En un individuo masculino con hallazgos clínicos de IP puede coexistir el síndrome de Klinefelter (47, XXY), en el cual el segundo cromosoma X puede permitir la supervivencia o en casos de mosaicismo somático para la delección común, ya comentada^{4,5,8}.

Clínica y manejo

La IP es una entidad multisistémica^{4,5,8}, que incluye los tejidos de origen ectodérmico y mesodérmico⁴. Afecta a la piel, la cual siempre se encuentra presente y corresponde el principal criterio diagnóstico⁹. Se encuentra igualmente asociada a alteraciones en sistema nervioso central, globo ocular, dientes^{3,4,10,12}, glándula mamaria, pelo, uñas, anomalías esqueléticas, entre otras menos frecuentes como las anomalías cardiopulmonares¹².

En 1993, se determinaron los criterios diagnósticos originales por Landy y Donnai¹⁴, antes del descubrimiento del gen causante¹⁰. En 2014, Minić et al.¹⁵ propusieron actualizaciones y posteriormente en 2018, Rosser³, modificó con permiso de Minić et al., estos criterios con el objeto de mejorar la caracterización fenotípica y proponer una actualización en el diagnóstico. Los criterios mayores describen los hallazgos dermatológicos típicos y asociados a la entidad, que realizan el diagnóstico clínico^{3,5}, junto a los criterios menores asociados a otras anomalías que pueden evidenciarse.

Se han propuesto condiciones adicionales para establecer el diagnóstico como la presencia de un familiar de primer grado de sexo femenino y la mutación en el gen *IKBKG/NEMO* (tabla 1)²⁻²⁰, en la que se describen los criterios citados por Rosser y en cada uno de ellos se mencionan los hallazgos encontrados en la literatura.

Las lesiones en piel corresponden a la primera manifestación clínica, comienza al momento del nacimiento o en las primeras dos semanas de vida, evolucionan por años, se encuentran dispuestas a lo largo de las líneas de Blaschko y se presentan en cuatro etapas clásicas: vesicubulosa (fig. 1), verrugosa/hiperqueratósica, hiperpigmentada (fig. 2), y atrófica/hipopigmentada^{19,20}. En algunos casos, no todas las lesiones se presentan¹⁹, y las tres primeras etapas pueden aparecer de forma simultánea²⁰. Estas lesiones se describen más ampliamente en la (tabla 1)²⁻²⁰. El nombre de IP está relacionado con las características histológicas de las lesiones en la tercera etapa (hiperpigmentada) que consiste en la incontinencia por los melanocitos de la capa epidérmica basal y por su presencia en la dermis superficial⁴. Estas manifestaciones generalmente no requieren de intervención³, y no amerita un tratamiento específico. El tratamiento con corticosteroides tópicos o tacrolimus puede detener la progresión de la fase vesicular, aunque las lesiones desaparecen espontáneamente¹⁸.

La gravedad de la entidad se encuentra principalmente relacionada con la presencia de alteraciones neurológicas^{9,10}, que puede conducir a una importante morbimortalidad¹⁹. Estas anomalías son variadas e incluyen a las convulsiones como el hallazgo más común^{9,21}, por lo general de tipo tónico²², y clónico focal, de corta duración con pérdida del estado de conciencia, siendo más frecuente en el período neonatal⁹, resistente al tratamiento²², y considerado de mal pronóstico. Además, se puede evidenciar microcefalia, accidente cerebrovascular isquémico, ataxia cerebelosa, y retraso psicomotor, entre otros. Los signos agudos de la encefalitis ocurren principalmente en los primeros cuatro días de vida e incluyen intolerancia a la alimentación, letargia y movimientos similares a las convulsiones. Por lo tanto, se debe realizar resonancia magnética cerebral con angiograma para detectar las posibles alteraciones neurológicas desde el período neonatal en pacientes con lesiones cutáneas características de la IP, con posteriores controles, para así evitar las secuelas que pueden presentarse^{3,9,22}.

Las anomalías oculares se han encontrado en el 50 a 77% de los pacientes. Las alteraciones en retina son las más importantes¹⁶, y cuyas complicaciones son las más temidas, como el desprendimiento de retina y la retina avascular, los cuales se pueden tratar con fotocoagulación con láser, con respuesta para la neovascularización retiniana. La crioterapia también puede ser utilizada y los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular parecen ser prometedores¹⁸. Por su parte, las imágenes en tomografía de coherencia óptica muestran el adelgazamiento de las capas de la retina interna y externa. Se han descrito anomalías oculares similares al retinoblastoma en algunos casos de IP, como la leucocoria, estrabismo, calcificación intraocular y el ya comentado desprendimiento de retina, por lo que es necesario establecer el diagnóstico diferencial¹⁶. Se recomienda que la evaluación ocular debe ser mensual durante los primeros cuatro meses, cada tres meses hasta

Tabla 1 Criterios propuestos para el diagnóstico de la IP y porcentajes de algunos de ellos según lo encontrado en la literatura

Criterios	Frecuencia (%)
Mayores	
Lesiones típicas en la piel que se distribuyen en las líneas de Blaschko (Etapa I) vesicobulosa: lesiones eritematosas o inflamatorias, caracterizadas por vesículas, bulas o pústulas. Más frecuente en extremidades y cuero cabelludo	100
Presente desde el nacimiento hasta la segunda semana de vida (Etapa II) verrugosa/hiperqueratósica: pústulas o costras, hiperpigmentadas	
Ocurre desde la segunda a la sexta semana (Etapa III) hiperpigmentada: máculas hiperocrómicas en forma de espiral. Predominan en áreas intertriginosas y tronco	
Aparecen entre 12 a 26 semanas y pueden mejorar en la adolescencia o persistir en la edad adulta.	
(Etapa IV) atrófica/hipopigmentada: máculas hipocrómicas, puede presentar alopecia	
Esta etapa no está presente en todos los casos	
Estas etapas pueden superponerse y algunas veces seguir de forma irregular	
Menores	
<i>Anomalías en sistema nervioso central/neurológicas</i>	30
Convulsiones	40,2
Parálisis espástica	16,5
Retraso psicomotor	26
Retraso mental	29,9
Microcefalia	11,3
Atrofia cerebral/cerebelar	13,4
Microgiria/polimicrogiria	
Hipoplasia en cuerpo calloso	
Alteración en ganglios de la base	
Leucomalacia periventricular	
Hidrocefalia	5,1
Porencefalia	
Accidente cerebrovascular isquémico	
Necrosis hemorrágica difusa	
Encefalomiелitis	
<i>Anomalías oculares</i>	
Defectos en la visión	17
Retinopatía	15,9
Desprendimiento de retina	8,5
Alteración vascular en retina	5,3
Anormalidades pigmentarias hiper/hipopigmentado	
Atrofia óptica	
Hipoplasia foveal	
Fibroplasia retrolental	
Cataratas	
Microftalmia	6,4
Estrabismo	
Nistagmo	

Tabla 1 (continuación)

Criterios	Frecuencia (%)
<i>Anomalías dentales</i>	17-34
Retardo en la erupción primaria	34,3
Anodoncia/hipodoncia	
Microdoncia	
Distrofia dental	17,2
Anomalías de la forma (cónicos)	22,3
Impactación	17,2
Diastema	
Maloclusión	
<i>Alteraciones en paladar</i>	
Paladar alto	
<i>Alteraciones glándula mamaria</i>	
Pezón supernumerario	
<i>Anormalidades en pelo (pelo, cejas, pestañas)</i>	28-38
Alopecia	9,7
Hipertrichosis	3,6
<i>Anormalidades en uñas</i>	
Distrofia	64
Pigmentación amarillenta	
Hendiduras transversales o longitudinales	
<i>Abortos de fetos de sexo masculino</i>	
<i>Hallazgos histopatológicos típicos en piel</i>	
<i>Condiciones adicionales que confirman el diagnóstico</i>	
No existe evidencia de IP en familiar femenino de primer grado	
Si no hay disponibilidad de realizar estudio molecular, se requieren dos o más criterios mayores o un criterio mayor y uno menor para confirmar el diagnóstico	
Mutación en <i>IKBKG</i> con cualquier criterio mayor o menor confirma el diagnóstico	
Evidencia de IP en un familiar femenino de primer grado	
Necesita un criterio mayor o dos criterios menores	
Eosinofilia e inactivación del cromosoma X sesgada apoyan el diagnóstico en todos los casos	

* Atrofia cerebral.

Fuente: citas²⁻²⁰.

el primer año de edad, dos veces al año hasta los 3 años, y luego anualmente¹⁸.

Etiopatogenia

El factor de transcripción nuclear kappa B es activado por la proteína producto del gen *IKBKG/NEMO*, esencial modulador que desempeña un papel importante en múltiples funciones fisiológicas como la respuesta inmune y el estrés, las reacciones inflamatorias, el desarrollo ectodérmico, la adhesión celular y la protección de las células contra apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral^{3,4,6,22}.

Por lo tanto, la mutación en el gen *IKBKG/NEMO*, conduce a la disminución de la actividad del factor de

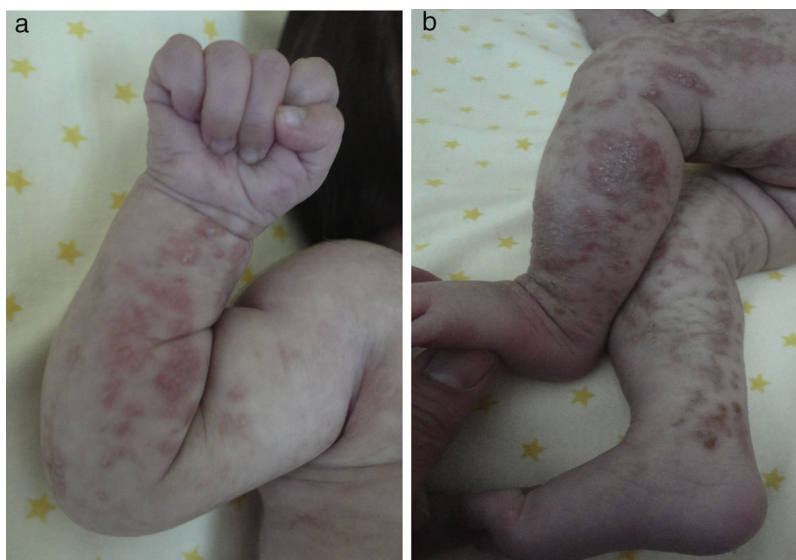


Figura 1 Lesiones eritematosas tipo vesículas a nivel de extremidades, correspondiente a la etapa I: vesicobulosa.

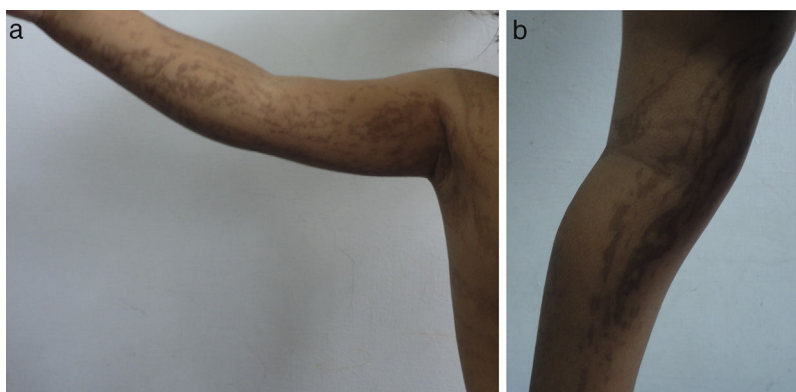


Figura 2 Máculas hipercrómicas correspondientes a la etapa III: hiperpigmentada.

transcripción nuclear kappa B, lo cual aumenta la susceptibilidad de las células a la apoptosis⁴. Por ello, en el sexo masculino la extensa apoptosis es responsable de la letalidad fetal temprana¹⁰, así como alteraciones a nivel hepático².

Además, las reacciones inflamatorias y el reclutamiento epidérmico de eosinófilos, observado en la primera etapa de la entidad, suele ser importante en su patogenia⁴. Es probable que esté relacionado con una quimiocina selectiva de eosinófilos (eotaxina)^{4,16}, producida por leucocitos específicos como los eosinófilos, macrófagos y células T, así como algunas células estructurales como las endoteliales, los fibroblastos y las epiteliales⁴.

Diagnóstico diferencial

Varía de acuerdo con la etapa de la entidad, en la primera puede confundirse con múltiples infecciones del recién nacido como el herpes simple congénito, varicela, además de la epidermólisis ampollar o el penfigoide ampolloso^{18,23}. Dado que el herpes neonatal y la IP pueden coexistir, se debe iniciar el tratamiento temprano con aciclovir, si se confirma el diagnóstico de la infección viral. En la segunda

etapa es limitado e incluye el nevo epidérmico lineal²³. La tercera etapa es el sello distintivo de la IP y se debe diferenciar con la hipermelanosis nevoide lineal o en espiral. Por su parte, la cuarta etapa de estar presente, se puede diagnosticar erróneamente como hipomelanosis de Ito o vitíligo. Tanto la hipermelanosis nevoide lineal o espiral y la hipomelanosis de Ito carecen de una fase inflamatoria inicial y generalmente no se encuentran comprometidos los anejos¹⁸.

Conclusiones y asesoramiento genético

El diagnóstico de la IP es clínico¹⁸. No obstante, la gran heterogeneidad clínica y el espectro de alteraciones moleculares dificultan la selección de un grupo homogéneo de pacientes, que puede dificultar la estandarización de un abordaje terapéutico. A pesar del progreso en describir la etiología del trastorno y las amplias investigaciones en la atención clínica, la escasez de pacientes en los centros de diagnóstico hace difícil un informe epidemiológico global. La integración de estos datos puede ser crucial para el éxito de logros científicos futuros¹⁰.

Ante un trastorno multisistémico, el seguimiento médico debe realizarse a largo plazo y de forma individualizada e interdisciplinaria comprendiendo las evaluaciones por los servicios de Pediatría, Dermatología, Neurología, Oftalmología y Odontología entre otras diversas especialidades^{3,24}. Se ha descrito hipotiroidismo congénito, miastenia *gravis* y tumor de Wilms en algunos casos de IP¹⁸, e incluso aunque no se puede establecer el vínculo, recientemente se sugiere la evaluación hepática¹, por lo que se amplía aún más la atención médica ante un paciente con esta entidad.

Por otro lado, la actualización en el diagnóstico propuesta por Rosser³, no incluye las alteraciones esqueléticas entre ellas, la talla baja, hemivértebra, cifosis, escoliosis, clavículas supernumerarias, displasia de cadera, hemiatrofia, pie equinovaro⁴, y sindactilia en dedos de los pies^{4,10}, así como los trastornos cardiopulmonares, como la comunicación interauricular⁴, fibrosis endomiocárdica ventricular izquierda, insuficiencia tricuspídea, tetralogía de Fallot^{4,17}, y la hipertensión pulmonar incluso en ausencia de alteración cardiovascular^{2,4}. Adicionalmente, el riesgo de contraer infecciones recurrentes¹⁰, tampoco se encuentra citado en estos criterios. Es probable que futuras actualizaciones se describan, con el objeto de ampliar las principales características clínicas que pueden estar presentes.

La evaluación por Genética es crucial para facilitar la comprensión de la entidad y permite confirmarla a través del estudio genético molecular²⁴, útil en casos dudosos¹⁸. El pronóstico es generalmente bueno, pero se debe realizar como ya se ha hecho referencia, la evaluación periódica por parte del equipo interdisciplinario. El asesoramiento genético familiar es igualmente importante^{18,23}, ante la presencia de un patrón de herencia ligado al X dominante usualmente letal en hombres, una paciente femenina con la entidad tiene un riesgo de 50% de tener hijas con IP. Ante un feto de sexo masculino se puede presentar aborto en un 50% y de presentarse un hijo afectado está indicada la realización del estudio citogenético.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Incontinentia Pigmenti Genetic Biobank (www.igb.cnr.it/ipgb) del Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC) y CNR-DSB Proyecto Bandera «InterOmics».

A la licenciada Rosalía Gumina F., directora de la Biblioteca del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes.

Bibliografía

- Danescu S, Has C, Baican C, Müller T, Baican A. A novel IKBKG mutation in a patient with incontinentia pigmenti and features of hepatic ciliopathy. *Australas J Dermatol*. 2018;10, 1111/ajd.12805.
- Greene-Roethke C. Incontinentia pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. *J Pediatr Health Care*. 2017;31:e45–52.
- Rosser T. Neurocutaneous disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24:96–129.
- Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti T. Incontinentia pigmenti: A case report of a complex systemic disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5:501–5.
- Fusco F, Conte MI, Diociaiuti A, Bigoni S, Branda MF, Ferlini A, et al. Unusual father-to-daughter transmission of incontinentia pigmenti due to mosaicism in IP males. *Pediatrics*. 2017;140:e20162950.
- Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F, Canzano L, Palermo L, Fusco F, et al. Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the incontinentia pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. *Appl Neuropsychol Child*. 2017;6: 327–34.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000;405:466–72.
- Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editores. *GeneReviews*. Seattle:Seattle (WA): University of Washington; 1993-2018.
- Seo MY, You SJ, Kim SH, Cho WH, Chae JH. A 6-month-old girl with Incontinentia Pigmenti presenting as status epilepticus. *J Epilepsy Res*. 2017;7:118–20.
- Fusco F, Paciolla M, Conte MI, Pescatore A, Esposito E, Mirabelli P, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:93.
- Fusco F, Pescatore A, Conte MI, Mirabelli P, Paciolla M, Esposito E, et al. EDA-ID and IP, two faces of the same coin: how the same IKBKG/NEMO mutation affecting the NF-κB pathway can cause immunodeficiency and/or inflammation. *Int Rev Immunol*. 2015;34:445–59.
- Matsuzaki Y, Rokunohe A, Minakawa S, Nomura K, Nakano H, Ito E, et al. Incontinentia pigmenti in a male (XY) infant with long-term follow up over 8 years. *J Dermatol*. 2018;45: 100–3.
- 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.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch–Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30:53–9.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2014;85:536–42.
- Weiss SJ, Srinivasan A, Klufas MA, Shields CL. Incontinentia pigmenti in a child with suspected retinoblastoma. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3: 34.
- Onnis G, Diociaiuti A, Zangari P, D'Argenio P, Cancrini C, Iughetti L, et al. Cardiopulmonary anomalies in incontinentia pigmenti patients. *Int J Dermatol*. 2018;57: 40–5.
- Salvador JM, Leborans LM, Martínez AE. Linear vesicles in newborn resolving with hyperpigmented macules. *JAMA Dermatol*. 2016;152:711–2.
- Jefferson J, Grossberg A. Incontinentia Pigmenti Coxsaquium. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:e280–1.
- Poziomczyk CS, Bonamigo RR, Santa Maria FD, Zen PR, Kiszewski AE. Clinical study of 20 patients with incontinentia pigmenti. *Int J Dermatol*. 2016;55:e87–93.

21. Soltirovska Salamon A, Lichtenbelt K, Cowan FM, Casaer A, Dudink J, Dereymaeker A, et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1076–84.
22. Poretti A, Northington FJ. Brain injury in neonatal incontinentia pigmenti: the role of multimodality neuroimaging. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1000–1.
23. Machado MS, Teixeira EC, Ferreira LM, Basto LR. Vesicular lesions in a neonate: what's your diagnosis? *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14:437–8.
24. Batson R, Keeling BH, Diaz LZ. Incontinentia Pigmenti. *J Pediatr*. 2016:17.