

11. Singh B, Van Dellen J, Ramjetan S, Maharaj TJ. Sinogenic intracranial complications. *J Laryng Otol* 1995; 109: 945-950.
12. Daya S, To SS. A silent intracranial complication of frontal sinusitis. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 645-647.
13. Molina Jiménez FJ, Foguet Vidal A, Pérez Alvares F, Castillo Salinas F, Macía Martí J. Tratamiento conservador del absceso cerebral en pediatría: a propósito de dos casos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 539-541.
14. Gardiner LJ. Complicated frontal sinusitis: evaluation and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 333-343.

## Varón con *incontinentia pigmenti* asociada a síndrome de Klinefelter

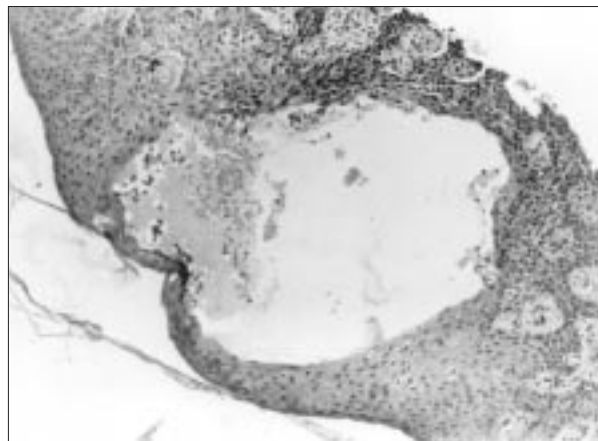
(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 177-178)

Sr. Editor:

La *incontinentia pigmenti*, también denominada síndrome de Bloch-Sulzberger, es una rara enfermedad genética caracterizada principalmente por síntomas dermatológicos. Éstos cursan en cuatro etapas bien definidas: vesiculosa, verrugosa, pigmentada y atrófica, de duración variable, no siempre presentes y que pueden superponerse. Se acompañan de manifestaciones en pelo (alopecia), uñas (onicogriposis), dientes (retrasos en la dentición, dientes cónicos), ojos (coriorretinitis exudativa), mamas y sistema nervioso central (SNC). La *incontinentia pigmenti* fue descrita por Garrod<sup>1</sup> en 1906 y revisada extensamente por Carney<sup>2</sup> en 1976. Este autor refiere 653 casos de los cuales 593 son mujeres, ya que esta enfermedad es habitualmente letal en varones. En la bibliografía, Ormeroz et al<sup>3</sup>, García-Dorado et al<sup>4</sup> y Scheuerle<sup>5</sup> han descrito casos de *incontinentia pigmenti* en varones.

Recientemente, The International Incontinentia Pigmenti Consortium<sup>6</sup> ha relacionado mutaciones del gen *NEMO* (NF-kB Essential MOdulator) con la presencia de *incontinentia pigmenti*. La mutación más frecuente (en el 80% de los casos) consiste en una reestructuración genómica que resulta en una deleción de parte del gen (exones del 4 al 10). Este gen, localizado en Xq28, codifica la proteína NEMO moduladora de la actividad del factor de transcripción NF-kB que participa, entre otras muchas funciones, en el control del crecimiento del epitelio estratificado y en la regulación de la apoptosis en la piel, lo cual puede explicar las lesiones características de la *incontinentia pigmenti*.

Un paciente varón de 3 meses de edad llegó a la consulta por sospecha clínica de *incontinentia pigmenti*. En el momento del nacimiento el paciente mostraba lesiones vesiculocostrosas en cuero cabelludo, tronco y extremidades. A las 24 h de vida aparecían vesículas de color verdoso que evolucionaron a lesiones descamativas. Se solicitó biopsia cutánea (a los 40 días del nacimiento), que evidenciaba, como lesión fundamental, la presencia de una vesícula intraepidérmica, de escaso contenido celular constituido por hematíes y leucocitos polimorfonucleares, con predominio de eosinófilos y, ocasionalmente, neu-



**Figura 1.** Biopsia cutánea mostrando una vesícula intraepidérmica con eosinófilos en el lumen. (HE,  $\times 10$ ).



**Figura 2.** Lesiones hiperpigmentadas en las piernas del paciente.

trófilos. En la dermis incluida en la muestra se observó un denso infiltrado inflamatorio con frecuentes eosinófilos (espongiosis eosinofílica) (fig. 1). El estudio de inmunofluorescencia dio resultado negativo. La evaluación realizada 1 mes después mostró que las lesiones iniciales habían evolucionado hacia áreas de hiperpigmentación en la cara interna de ambas piernas (fig. 2).

Se trataba del primer hijo de un matrimonio no consanguíneo. El embarazo fue normal y los parámetros al nacimiento correspondieron a un peso de 2.425 g (P<sub>3</sub>); longitud, 49 cm (P<sub>25</sub>), y circunferencia craneal de 34 cm (P<sub>50</sub>). Los exámenes posteriores mostraron una evolución normal, y a los 3 meses de edad el paciente pesaba 5.555 g, talla de 61 cm (P<sub>50</sub>) y una perímetro craneal de 43 cm (P<sub>90</sub>). El padre era clínicamente normal, pero la madre presentaba ciertas áreas hiperpigmentadas en las piernas, así como ausencia del incisivo superior, lo que puede indicar una historia familiar de *incontinentia pigmenti*. Puesto que se trata de una rara enfermedad que además es letal en varones, se solicitó un análisis citogenético que dio como resultado un cariotipo 47,XXY.

Asimismo, se aisló y purificó el ADN procedente de los linfocitos en sangre periférica, tanto de la madre como del paciente, y se realizó un análisis genético directo del gen *NEMO*, que tuvo

como resultado que ambos poseían la reestructuración (delección de los exones 4-10) más frecuente observada en estos casos.

La revisión de los casos de *incontinentia pigmenti* realizada por Scheuerle<sup>5</sup> presenta 28 pacientes masculinos que cumplen los criterios diagnósticos de *incontinentia pigmenti*. El análisis citogenético no se realizó en todos los pacientes, pero al menos cinco de ellos presentaban síndrome de Klinefelter (47,XXY). Este síndrome implica la inactivación al azar del cromosoma X que produce un fenotipo similar al que tiene lugar en mujeres afectadas por *incontinentia pigmenti*. Todo ello, junto con el reciente descubrimiento del gen implicado en la patogénesis de la enfermedad, que había sido ligado genéticamente a Xq28 y que se trata del gen *NEMO*<sup>6</sup>, esencial para la actividad del factor de transcripción NF-κB, podría explicar la supervivencia de los varones en los que coexiste la *incontinentia pigmenti* con un genotipo 47,XXY y supone un avance importante para la confirmación del diagnóstico clínico.

### Agradecimientos

Se agradece la colaboración del Dr. Requena del Servicio de Dermatología de la Fundación Jiménez Díaz, así como la labor técnica de Carmen Gacituaga, Fernando Infantes y Ascensión Giménez.

**I. Lorda-Sánchez<sup>a</sup>, M. de Paula<sup>a,b</sup>, T. Bardaro<sup>c</sup>,  
R. Martín<sup>d</sup>, C. Villegas<sup>e</sup> y C. Ayuso<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Servicio de Genética. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

<sup>c</sup>International Institute of Genetics and Biophysics.

Area di Ricerca del CRN di Napoli. Nápoles. Italia.

<sup>d</sup>Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital de la Zarzuela. Madrid.

<sup>e</sup>Centro Médico Millenium. Madrid.

**Correspondencia:** Dra. I. Lorda Sánchez.  
Servicio de Genética.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos. 28040 Madrid.  
Correo electrónico: ilorda@fjd.es

### BIBLIOGRAFÍA

1. Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin in an infant. *Trans Clin Soc Lond* 1906; 39: 216-219.
2. Carney R Jr. *Incontinentia pigmenti*. A world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 535-542.
3. Ormeroz AD, White MI, McKay E. *Incontinentia pigmenti* in a boy with Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 439-441.
4. García-Dorado J, de Unamuno P, Fernández-López E, Salazar-Veloz J, Armijo M. *Incontinentia Pigmenti*: XXY male with a family history. *Clin Genet* 1990; 38: 128-138.
5. Scheuerle AE. Male cases of *incontinentia pigmenti*: case report and review. *Am J Med Genet* 1998; 77: 201-218.
6. The International *Incontinentia Pigmenti* (IP) Consortium. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-κB activation and is a cause of *incontinentia pigmenti*. *Nature* 2000; 405: 466-472.

## Granuloma anular diseminado. A propósito de 2 casos

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 178-180)

Sr. Editor:

El granuloma anular generalizado constituye una rara modalidad de granuloma anular con interesantes particularidades clínicas y genéticas. Se describen 2 casos.

**Caso 1.** Niña de 5 años que, desde los cuatro, presentaba lesiones anulares y papulares ampliamente distribuidas. Ausencia de antecedentes familiares o personales de interés.

Durante la exploración física se aprecian en el tronco incontables pápulas marrónáceas; en extremidades y cuello, 18 formaciones anulares con borde granuloso y centro liso y violáceo (fig. 1). Todas las investigaciones analíticas (incluyendo metabolismo hidrocarbonado) resultaron normales. Estudio genético HLA: A3, A4, B7, B44, Bw4, Bw6, Cw3 y Cw7. El estudio histológico mostró acumulaciones dérmicas con células epiteloides y células gigantes multinucleadas, rodeadas de linfocitos y células plasmáticas y en relación con zonas de degeneración incompleta del colágeno melánico. Evolución (corticoterapia tópica breve): las pápulas desaparecieron casi en su totalidad a la edad de 7 años; a los 15 años persistían 12 lesiones anulares y escasas pápulas.

**Caso 2.** Varón de 7 años que, desde los seis, presentaba lesiones anulares en tobillos, áreas pretibiales, manos, muñecas y antebrazos (en total, 14); respetaban el tronco y no se asociaban a pápulas. Las determinaciones analíticas fueron normales. La biopsia resultaba característica de granuloma anular. Evolución (corticoterapia tópica breve): a los 9 años el proceso había remitido totalmente.

El granuloma anular es una dermatosis benigna, por lo general autolimitada, caracterizada por pápulas dérmicas necrobióticas que, a menudo, asumen una configuración anular<sup>1</sup>. Puede constituir un fenómeno reactivo a varios agentes infecciosos y diversas circunstancias traumáticas, pero no existe ningún estudio controlado que haya validado estas asociaciones<sup>2,3</sup>. Se considera posible su relación con factores genéticos (familiaridad, pertenencia a determinados fenotipos HLA)<sup>3</sup>. De las cinco modalidades de granuloma anular<sup>3,4</sup> el generalizado reviste especial interés por su rareza, relaciones genéticas y posibles asociaciones patológicas. Estas peculiaridades podrían justificar considerarlo entidad distinta al granuloma anular localizado<sup>4,6</sup> (tabla 1).

El granuloma anular generalizado viene definido por el hallazgo de diez o más lesiones papulares, tendentes a la configuración anular, con características histológicas propias de la entidad<sup>1,3,7</sup>. Es habitual encontrar numerosísimas pápulas individuales del color de la piel, de 1 a 2 mm de diámetro, con tendencia a la agrupación anular. Junto a ellas pueden verse máculas y nódulos<sup>3</sup>. Las lesiones anulares suelen ser violáceas y de diámetro inferior a 5 cm. Se describen formas predominantemente anulares (caso 2) y formas predominantemente papulares ("no anulares") (caso 1). La distribución suele ser simétrica. Para algunos autores, la localización truncal es definitoria de la forma generalizada<sup>6</sup>. Las lesiones también son comunes en el cuello y