

Incontinencia pigmentaria

Sr. Editor:

La incontinencia pigmentaria fue descrita por primera vez en 1906 por Garrod¹, pero sólo posteriormente fue clasificada por sus características clínicas e histopatológicas, por Bardach, Bloch, Siemens y Sulzberger. También conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, es una genodermatosis que afecta a los tejidos derivados del neuroectodermo, con herencia dominante ligada al cromosoma X y mortalidad típica en varones²⁻⁸. La característica principal de este síndrome son las lesiones cutáneas típicas, clásicamente subdivididas en cuatro estadios: vesicular, verrugoso, pigmentado, macular y atrófico.

Se describe, por su interés clínico y genético, el caso de una recién nacida que presentaba manifestaciones cutáneas en el momento del nacimiento.

Se trataba de una recién nacida, caucasiana, segunda hija de padres jóvenes sin relación de consanguinidad. Embarazo de una segunda gestación, primer parto controlado, que transcurrió sin problemas. Los antecedentes familiares, irrelevantes. El parto fue por cesárea a las 38 semanas, con un test de Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 min. La somatometría era la adecuada para la edad gestacional. Inmediatamente después del nacimiento se observaron en la piel pequeñas vesículas de contenido amarillo, de consistencia dura, más exuberantes en los miembros inferiores (fig. 1). En el diagnóstico diferencial se consideraron el impétigo estafilocócico, la mastocitosis/histiocitosis, la urticaria neonatal y la infección por virus del herpes simple (VHS). Se realizó estudio analítico que mostró leucocitosis (19.100/ μ l) con eosinofilia periférica (23%). El cultivo de las lesiones cutáneas para VHS fue negativo.

Se realizó tratamiento con flucloxacilina por vía intravenosa (150 mg/kg/día) durante 7 días. Las lesiones progresaron cíclicamente con mejorías y empeoramientos sin afectar al estado general. A los 12 días de vida se detectaron lesiones verrugosas. Desde entonces presentó lesiones en diferentes estadios. Por la persistencia de los síntomas se realizó una biopsia de piel que mostró hiperqueratosis y pústulas subcónicas de eosinófilos y neutrófilos; en la epidermis, lesiones de disqueratosis y espongirosis, con infiltrado leve, predominantemente eosinofílico; se observaba escaso pigmento melánico en la dermis.

Efectuado el diagnóstico de incontinencia pigmentaria se constató que la madre y la hermana no presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las pruebas para la detección de la mutación común en la incontinencia pigmentaria (deleción del exón 4-10 del gen *NEMO*^{3,5}) fueron negativas. La búsqueda de otras mutaciones en el gen *NEMO* reveló el intercambio de nucleótidos en la posición 397, lo que alteró el código para el aminoácido glutamina para un codón STOP (Q133X). Este hallazgo confirmó el diagnóstico de incontinencia pigmentaria. La búsqueda de la mutación Q133X realizada en la madre fue negativa.



Figura 1. Vesículas.

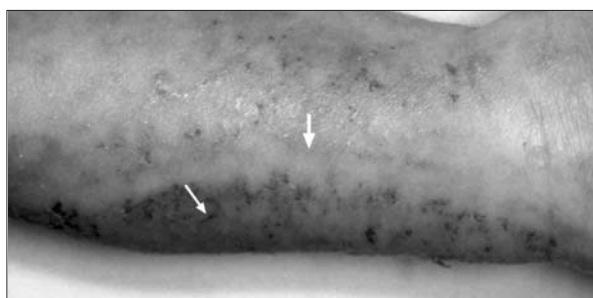


Figura 2. Placas verrugosas (flecha estrecha) y líneas de hiperpigmentación (flecha ancha).

A los 4 meses de edad aparecieron numerosas lesiones hiperpigmentadas, lineales (fig. 2), algunas con formas irregulares tipo "pintura china", sobre todo en la cara posterior de ambas piernas. El examen oftalmológico fue normal. La aparición de los dientes fue tardía, a los 12 meses, pero con morfología normal. No presentaba alteraciones musculoesqueléticas o de cabello. La somatometría fue siempre adecuada a la edad. El desarrollo cognitivo fue normal. El examen neurológico demostró discretos signos extrapiramidales de los miembros inferiores, de displasia ligera de predominio derecho. Las ecografías transfontanelares efectuadas en el período neonatal y a los 3 meses de edad fueron normales, así como la RM cerebral realizada a los 14 meses.

La incontinencia pigmentaria es una enfermedad genética poco frecuente, que cursa con alteraciones cutáneas características, estando a veces asociada a malformaciones de los ojos, sistema nervioso central, cabello, dientes o sistema musculoesquelético²⁻⁴. Las manifestaciones iniciales pueden estar presentes en el momento del nacimiento, o más comúnmente aparecer en las primeras 2 semanas de vida. Las primeras señales consisten en erupciones lineales con vesiculación y distribución preferencial en el tronco y los miembros. Algunas semanas o meses después (2 a 6 semanas) aparecen lesiones verrugosas hiperqueratóticas, distribuidas preferencialmente en los miembros y cuero cabelludo. Posteriormente (12-16 semanas) se hacen visibles las zonas de hiperpigmentación², la fase más característica. Las líneas hiperpigmentadas, que pueden estar presentes en el nacimiento, generalmente afectan al tronco, a las axilas, a las regiones inguinales y las regiones mamilares, dejando libres las extremidades. La pigmentación no ocurre en áreas donde previamente estuvieron presentes vesículas o pápulas verrugosas,

por tanto, no parece representar una hiperpigmentación postinflamatoria². Las líneas hiperpigmentadas generalmente se van atenuando, y pueden desaparecer en la pubertad y fase adulta⁷.

Los tres estadios pueden coexistir^{6,8}, pero también pueden estar ausentes algunos otros⁶. El cuarto estadio de la enfermedad es una manifestación tardía y probablemente infradiagnosticada, y consiste en alteraciones tróficas e hipopigmentadas en los miembros inferiores⁷.

Los pacientes con incontinencia pigmentaria no tienen generalmente alteración del estado general y las lesiones cutáneas son benignas⁷. La gravedad de la enfermedad está relacionada con la aparición de alteraciones oculares y neurológicas³. El tratamiento depende de la existencia anomalías no cutáneas. El diagnóstico precoz es importante debido a las alteraciones potencialmente graves de otros órganos y sistemas que pueden ocurrir en 80% de los pacientes^{1-3,6,7}.

La alteración analítica más frecuentemente encontrada es la leucocitosis con eosinofilia³ (hasta 65% de eosinófilos) con un pico generalmente entre las 3 y 10 semanas de vida⁷.

Numerosas revisiones han mostrado que este síndrome es una anomalía ligada al cromosoma X dominante. En 1999 se identificó en el cromosoma Xq28 el gen *NEMO*, que codifica una proteína con un papel importante en el ciclo celular^{2,5}. Su déficit resulta en la incontinencia pigmentaria. En 70-80% de las familias, la mutación en el gen *NEMO* que resulta en este proceso es idéntica. En el sexo femenino algunas células tienen el gen *NEMO* funcionando (el gen del cromosoma X normal). Así, se piensa que los síntomas de incontinencia pigmentaria en las niñas resultan de células con el gen alterado en el tejido afectado⁵ (mosaicismo funcional)². En el caso descrito parece evidente la etiología genética de la enfermedad, por la presencia de la mutación Q133X, pero ésta no es la mutación más característica. El hecho de la búsqueda de la misma mutación resultar negativa en la madre no excluye la existencia de mosaicismo de una célula germinativa³. Así pues, el diagnóstico prenatal en un futuro embarazo es posible y deberá ser realizado. En resumen, la incontinencia pigmentaria es una enfermedad genética potencialmente grave que obliga a un seguimiento multidisciplinar del paciente afectado e impone el consejo genético⁷.

**M. Rola^a, T. Martins^a, M.J. Melo^a, R. Gomes^b,
J. Rozeira^c y A. Souto^a**

Unidades de ^aNeonatología y ^bNeuropediatría.
Servicio de Pediatría. ^cServiço de Dermatología.
Hospital Pedro Hispano. Senhora da Hora. Portugal.

Correspondencia: Dra. M. Rola.
Serviço de Pediatria. Hospital Pedro Hispano.
Rua Dr. Eduardo Torres, 4454-509 Senhora da Hora. Portugal.
Correo electrónico: rore@clix.pt

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanboga I, Kargul B, Ergeneli S, Aydin MY, Atasu M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on dermatology findings. *J Clin Pediatr Dentistry* 2000;25:161-5.
2. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatology* 2002;47:169-87.
3. 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 Dermatology* 2003;139:1163-70.
4. Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin* 1987;5:361-77.
5. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munich A, et al, for the International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000;405:466-72.
6. Pearlman J, Griego RD, Levy ML, Friedman J. An usual presentation of incontinentia pigmenti in a 4-month-old girl. *Pediatric Dermatology* 1996;13:47-50.
7. Darmstadt GL. Hyperpigmented lesions. En: Behrman, Kliegman, Jenson, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p. 1983-5.
8. Roberts JL. Clarification of a Diagnosis of Incontinentia Pigmenti. *Am J Med Genetics* 1999;85:426.