

ORIGINAL

Incontinencia pigmenti. Estudio descriptivo de la experiencia en dos centros hospitalarios



Sergio Ocaña Jaramillo^{a,*}, Javier del Boz^b y Ángel Vera Casaño^c

^a Departamento de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^c Departamento de Dermatología, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

Recibido el 28 de noviembre de 2018; aceptado el 12 de abril de 2019

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Incontinencia pigmenti;
Genodermatosis;
IKBKG

Resumen

Introducción: La incontinencia pigmenti es una genodermatosis poco frecuente, de herencia ligada al cromosoma X, que afecta a tejidos derivados del ectodermo. Nuestro objetivo es revisar de la forma más completa posible los casos diagnosticados en edad pediátrica en dos hospitales.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio transversal retrospectivo, recogiendo datos clínicos, analíticos, radiológicos y genéticos valorados a nivel multidisciplinar de pacientes diagnosticados en la edad pediátrica de incontinencia pigmenti desde el año 2004 al 2018.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes diagnosticados de incontinencia pigmenti, todas de sexo femenino. Se realizó estudio genético en 11 de las 13, confirmándose alteraciones compatibles en 10 de ellas. Se observó afectación extracutánea relacionada con la enfermedad a nivel neurológico (con alteraciones radiológicas en 6 casos y expresión clínica en 3 de ellas), oftalmológico (4 casos), odontológico (7 casos) y hematológico (4 casos).

Conclusiones: Presentamos el estudio más completo publicado hasta ahora de incontinencia pigmenti en España. Los resultados del estudio de las manifestaciones de la enfermedad fueron similares a las series de casos más amplias publicadas a nivel internacional y refuerzan la importancia de un estudio y seguimiento multidisciplinar.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sa.oj@hotmail.com (S. Ocaña Jaramillo).

KEYWORDS

Incontinentia pigmenti;
Genodermatoses;
IKBKG

Incontinentia pigmenti. A descriptive study of experience in two different hospitals**Abstract**

Introduction: Incontinentia pigmenti is a rare genodermatosis of inheritance linked to the X chromosome that affects tissues derived from ectoderm. The aim of the study is to review, as completely as possible, the cases diagnosed in paediatric patients in two hospitals.

Material and methods: A retrospective cross-sectional study was carried out, using the clinical, analytical, radiological, and genetic data of paediatric patients diagnosed with incontinentia pigmenti from 2004 to 2018. The data collected were analysed and evaluated at a multidisciplinary level.

Results: A total of thirteen patients diagnosed with incontinentia pigmenti were included in the study. All of them were female. A genetic study was performed on 11 patients, which confirmed findings compatible with incontinentia pigmenti in 10 of them. Extracutaneous involvement associated with the disease was observed at neurological level (radiological findings in 6 cases, and clinical expression in 3 of them), ophthalmological level (4 cases), dental level (7 cases), and haematological level (4 cases).

Conclusions: A presentation is given of the most complete study published so far of incontinentia pigmenti in Spain. In this study, the results of the disease manifestations were similar to the largest case series published internationally, which reinforces the importance of a multidisciplinary study and follow-up.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La incontinencia pigmenti (IP) es una genodermatosis poco frecuente, de herencia ligada al cromosoma X con carácter dominante y una penetrancia del 100%. Produce una afectación de tejidos derivados del ectodermo, presentándose como anomalías a nivel de piel, pelos, dientes, ojos y sistema nervioso¹.

El primer caso fue descrito por Garrod en el año 1906 y cuenta con una incidencia aproximada de 1:40.000-50.000 recién nacidos, aunque la prevalencia no se conoce con exactitud ya que sigue siendo una patología infradiagnosticada^{1,2}.

El comienzo clínico de la enfermedad se expresa generalmente a nivel cutáneo y durante las 2 primeras semanas de vida, afectando en más del 95% de los casos al sexo femenino¹. Entre estas manifestaciones cutáneas se distinguen 4 fases: vesicular (I), verrugosa o liquenoide (II), hiperpigmentada (III) e hipopigmentada (IV)³. El inicio y la duración de cada estadio es diferente en cada individuo, pudiendo solaparse en el tiempo e incluso no manifestarse algunas de las fases⁴.

El gen mutado responsable de la enfermedad es el *IKBKG* (previamente conocido como *NEMO*), localizado en el *locus Xq28*. Este gen codifica una proteína (*IKK-gamma* o *NEMO*) que activa el factor nuclear-kappa B (*NF-kB*), el cual se encarga de regular la respuesta inmune, la cascada inflamatoria y los mecanismos de apoptosis celular. Entre el 80-90% de los casos la mutación se produce por deleciones de los exones 4 a 10 en el gen *IKBKG*, el resto se debe a otras alteraciones (*missense*, *nonsense*, cambio de marco, microdeleciones...) que se descubren gracias a la secuenciación del mismo^{2,5}.

Se trata de un síndrome letal para el sexo masculino, salvo en situaciones como la presencia de mosaicismo, síndrome de Klinefelter (47XXY) o mutaciones hipomorfas en el gen *IKBKG*⁶.

En el año 1993, Landy y Donnai propusieron por primera vez una serie de criterios clínicos diagnósticos de IP; más tarde, Minić et al. los actualizaron, incluyendo el estudio genético^{7,8} (tabla 1).

El desconocimiento de esta patología hace que muchos casos leves pasen inadvertidos y lleguen a la edad adulta sin diagnóstico, y con ello se favorece la transmisión de la enfermedad a la descendencia. Además, en ocasiones se realiza un diagnóstico, pero no el cribado y seguimiento de las posibles alteraciones asociadas a nivel cutáneo y extracutáneo. En España se han publicado otras series de casos de IP, pero con menor número de pacientes y sin realizar un estudio tan amplio y completo de la enfermedad^{4,6,9-11}.

El objetivo principal de este trabajo fue revisar de la forma lo más completa posible las manifestaciones clínicas de los casos de IP diagnosticados en la infancia en 2 centros hospitalarios españoles y comparar dichos datos con lo publicado a nivel internacional. Dicho objetivo va enfocado a generar en el personal sanitario más capacidad de sospecha clínica para realizar un diagnóstico más precoz de la enfermedad y favorecer la coordinación de un plan de seguimiento multidisciplinar de estos pacientes.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes diagnosticados en la edad pediátrica de IP mediante estudio genético y/o criterios clínicos modificados por Minić et al.⁷, por el servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol (Marbella) y del Hospital

Tabla 1 Criterios diagnósticos de Landy y Donnai actualizados por Minić et al.⁷

Criterios mayores	Criterios menores	Condiciones para confirmar el diagnóstico
<p>Cambios típicos en la piel que se distribuyen en las líneas de Blaschko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Etapa I) Vesículo-bullosas • (Etapa II) Verrugosas • (Etapa III) Hiperpigmentada • (Etapa IV) Atrófica/hipopigmentada 	<p>Anomalías en sistema nervioso central/neurológicas: convulsiones, parálisis espástica, retraso psicomotor, retraso mental, microcefalia, atrofia cerebral/cerebelar, microgiria/polimicrogiria, hipoplasia en cuerpo calloso, alteración en ganglios de la base, leucomalacia periventricular, hidrocefalia, porencefalia, accidente cerebrovascular isquémico, necrosis hemorrágica difusa, encefalomielitis</p> <p>Anomalías oculares: defectos en la visión, retinopatía, desprendimiento de retina, alteración vascular en retina, anomalías pigmentarias hiper/hipopigmentado, atrofia óptica, hipoplasia foveal, fibroplasia retrolental, cataratas, microftalmia, estabismo, nistagmo</p> <p>Anomalías dentales: retardo en la erupción primaria, anodoncia/hipodoncia, microdoncia, distrofia dental, anomalías de la forma (cónicos), impactación, diastema, malaoclusión</p> <p>Alteraciones en paladar: paladar alto</p> <p>Alteraciones de la glándula mamaria: pezón supernumerario</p> <p>Anormalidades en pelo (pelo, cejas, pestañas): alopecia, hipertrichosis</p> <p>Anormalidades en uñas: distrofia, pigmentación amarillenta, hendiduras transversales o longitudinales</p> <p>Abortos de fetos de sexo masculino</p> <p>Hallazgos histopatológicos típicos en piel</p>	<p>No existe evidencia de IP en familiar femenino de primer grado</p> <p>Si no hay disponibilidad de realizar estudio molecular, se requieren 2 o más criterios mayores o un criterio mayor y uno menor para confirmar el diagnóstico</p> <p>Mutación en <i>IKBKG</i> con cualquier criterio mayor o menor confirma el diagnóstico</p> <p>Evidencia de IP en un familiar femenino de primer grado: necesita un criterio mayor o 2 criterios menores</p> <p>Eosinofilia e inactivación del cromosoma X sesgada apoyan el diagnóstico en todos los casos</p>

Regional Universitario Materno Infantil (Málaga), desde el año 2004 al 2018. Se realizó un estudio transversal retrospectivo recogiendo datos clínicos, analíticos, radiológicos y genéticos de cada paciente desde la sospecha clínica inicial hasta la última revisión (diciembre de 2018): se incluyeron datos referentes a edad de comienzo de las lesiones cutáneas típicas y su evolución, otras posibles alteraciones cutáneas, de pelos, dientes y uñas, hemograma, realización de estudio genético, hallazgos histológicos (biopsia de piel), pruebas de neuroimagen y afectación clínica neurológica.

La sospecha clínica de IP estuvo siempre guiada por las lesiones cutáneas, que fueron el primer signo, apareciendo en todas en la etapa neonatal. A partir de ello se realizó un estudio anatomopatológico y genético en la mayoría de

los casos, estableciéndose el diagnóstico de IP siguiendo los criterios diagnósticos ya comentados⁷.

El estudio fue iniciado y coordinado desde los servicios de Dermatología y Neuropediatría a través de las consultas y del área de hospitalización, realizándose una valoración de las pacientes a nivel multidisciplinar (por parte de neonatología, dermatología, neuropediatría, radiología, oftalmología y genética). Los procedimientos utilizados en los pacientes y la recogida de estos datos fueron realizados tras la obtención del consentimiento informado de los padres.

Resultados

Se recogieron un total de 13 pacientes diagnosticados de IP, todas de sexo femenino. El seguimiento de la evolución

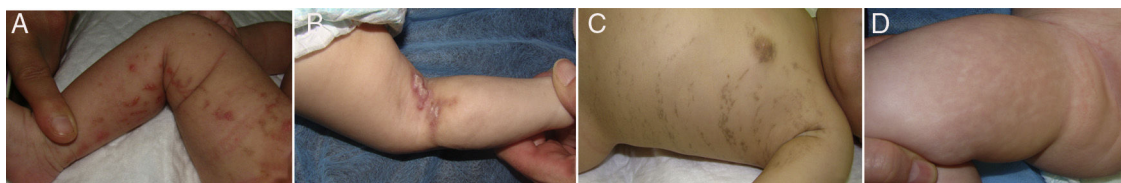


Figura 1 Estadios cutáneos. A) Vesicular (caso 4). B) Verrugoso o liquenoide (caso 5). C) Hiperpigmentado (caso 4). D) Hipopigmentado (caso 1).

clínica de cada paciente se realizó hasta diciembre de 2018, salvo en los casos números 3 y 6, en que se perdió el seguimiento.

Ocho de las pacientes fueron valoradas por el servicio de Dermatología en los 30 primeros días de vida y las 5 restantes antes del año de vida. La edad de presentación de las manifestaciones cutáneas en todos los casos fue en la época neonatal. Todas debutaron con lesiones en fase vesiculosa siguiendo la distribución de las líneas de Blaschko, presentando en 2 casos un solapamiento con lesiones en fase hiperpigmentada (caso 3) y verrugosa (caso 9).

La evolución de las lesiones cutáneas fue variada, alternándose y solapándose en el tiempo las diferentes fases, e incluso sin aparente manifestación de alguna de ellas (fig. 1).

Se realizó tratamiento tópico de las lesiones cutáneas en las pacientes con mayor actividad inflamatoria. Se aplicaron corticoides en 4 casos (1, 2, 9 y 10) y de forma combinada con ácido fusídico en un caso (5), presentando buena respuesta a estos (tabla 2).

Las alteraciones dermatológicas no cutáneas derivadas de la IP (pilosas y ungueales) se objetivaron solo en 3 casos (tabla 2).

Los estudios de neuroimagen mediante ecografía cerebral, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) craneal se realizaron en todos los casos, y se detectó afectación cerebral en 6 pacientes, presentando solo expresión clínica en 3 de ellas. En 2 de las pacientes no se apreciaron alteraciones en la ecografía cerebral inicial (casos 4 y 10), pero sí en RM cerebral realizada con posterioridad.

Presentaron afectación neurológica en forma de crisis convulsiva 3 pacientes y se observó alteración del desarrollo psicomotor en las mismas, y no en el resto de pacientes (tabla 3).

Durante el seguimiento por Oftalmología se apreció alteración en 5 casos, con afectación retiniana en todos ellos, relacionándose una de ellas con la prematuridad (tabla 3).

Se apreciaron alteraciones odontológicas en 7 de las 11 pacientes seguidas (en los casos 3 y 6 se perdió el seguimiento previamente al desarrollo de la dentición), identificándose alteración en número, retraso de inicio de dentición o de la morfología (tabla 3 y fig. 2).

Se encontraron alteraciones analíticas significativas (eosinofilia) sin otros hallazgos en 4 pacientes (casos 1, 2, 3 y 6) (tabla 3).

El estudio genético en muestra de sangre periférica se realizó en 11 pacientes: 8 presentaron deleciones de los exones 4 a 10 del gen *IKBKG* (realizado mediante amplificación por PCR para identificar deleción en exones 4 a 10), en uno (caso 7) no se observaron alteraciones en dicho gen y en 2 (casos 12 y 13) presentaron la variante patogénica *p.GLn268Ter (c.802C>T)* en heterocigosis en el gen *IKBKG*.

El primer estudio genético realizado en el caso 13 (búsqueda de deleciones de exones 4 a 10 mediante Long-Range PCR) no presentó alteraciones. Por este motivo se realizó la secuenciación del gen *IKBKG* (análisis mediante método Sanger de los exones codificantes y regiones de splicing del gen *IKBKG*, y comparación con la secuencia de referencia *NM.003639.3*) y se detectó la variante patogénica *p.GLn268Ter (c.802C>T)*, la cual produce un codón

stop prematuro, dando lugar a una proteína truncada y posiblemente no funcional responsable de la enfermedad.

Los casos 12 y 13 fueron fruto de embarazo por fecundación in vitro por ovodonación procedentes de la misma clínica de reproducción. Este hecho hizo sospechar que ambos casos podrían proceder de la misma donante, lo que justificó que el estudio genético del caso 12 fuera dirigido desde el principio a descartar la variante patogénica *p.GLn268Ter (c.802C>T)*.

En el caso 7, ante su aspecto clínico en forma de mosaico (lesiones localizadas en un único segmento corporal) y con estudio genético en sangre negativo (secuenciación del gen *IKBKG* mediante amplificación por PCR de los exones codificantes y regiones de splicing, comparando con la secuencia de referencia *NM.003639.3*, y estudio de posibles deleciones o inserciones mediante *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* [MLPA]), se intentó realizar estudio genético sobre la biopsia de piel, sin que fuese técnicamente posible.

La edad media de realización del estudio genético fue a los 8 meses. La biopsia cutánea se llevó a cabo en 8 pacientes, en todos ellos durante los primeros 30 días de vida, siendo compatible (espongiosis eosinofílica) en todas con IP (tabla 2).

El estudio genético fue realizado en las madres de 9 pacientes, presentando la misma mutación que los casos índice en 7 de ellas. Las 2 madres restantes presentaban diagnóstico clínico de IP y refirieron que el estudio genético (realizado en un laboratorio externo extranjero) fue compatible con la enfermedad, pero los informes no fueron aportados.

Discusión

Nuestro estudio incluye una serie de casos de IP donde se recoge de forma completa la evolución clínica de las pacientes, aportando al trabajo documentación fotográfica, genética y pruebas complementarias. En él destaca la amplia variedad de manifestaciones clínicas recogidas relacionadas con IP en los distintos órganos y aparatos.

La mutación en el gen *IKBKG* por deleciones en los exones 4-10 se objetivó en la mayoría de los casos estudiados, concordando con lo descrito en la literatura (80-90%)^{1,2}. En nuestra serie, la secuenciación del gen *IKBKG* permitió identificar una mutación no descrita hasta la fecha (variante patogénica *p.GLn268Ter [c.802C>T]*). Este hecho refuerza la importancia de realizar la secuenciación de dicho gen en todos los casos en los que el estudio de deleciones en los exones 4-10 sea negativo.

En este trabajo cabe destacar la presencia de un caso con mosaicismo somático (caso 7). En estos casos, si el estudio genético en sangre mediante secuenciación completa del gen *IKBKG* (incluido el estudio de posibles deleciones o inserciones mediante *MLPA*) es negativo, se recomienda realizar el estudio genético en muestra de tejido cutáneo afecto por la enfermedad¹².

Al tratarse de una enfermedad mortal para el sexo masculino, se debe sospechar en madres con abortos de repetición de fetos varones, como aparece en los antecedentes maternos de algunos de nuestros casos^{6,8,13}.

Tabla 2 Manifestaciones dermatológicas de la serie de casos

Casos	Edad de inicio lesiones cutáneas	Primera valoración por Dermatología	Inicio cutáneo	Evolución cutánea	Tratamiento de lesiones cutáneas	Otras alteraciones en piel/anejos	Estudio genético (edad de realización)	Biopsia piel (edad de realización)
1	Primeras 24 h	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (vesículas en miembros inferiores [MMII], superiores [MMSS] y tronco que siguen líneas de Blaschko)	1) Fase verrugosa 2) Fase atrófica.	Corticoide tópico	Hemangioma infantil focal superficial.	2 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	6 días: vesícula intraepidérmica eosinofílica
2	Primeras 24 h	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (vesículas en MMII, menos evidentes que hermana de caso 1)	Fase hiperpigmentada (no fase verrugosa evidenciada)	Corticoide tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma infantil focal superficial • Mamilas supernumerarias 	7 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	6 días: muestra no valorable por escasa celularidad
3	7 días	Periodo neonatal	Fase vesiculosa y fase hiperpigmentada (vesículas en tronco, MMII y cuero cabelludo e hipercrómicas con distribución blaschkoide en MMII)	Fase hiperpigmentada (no fase verrugosa evidenciada)		No	No realizado	17 días: compatible con IP
4	Primeras 24 h	1 mes y 15 días	Fase vesiculosa (vesículas de distribución blaschkoide en MMII y raíz MMSS)	1) Fase verrugosa. 2) Fase hiperpigmentada [Reagudización ocasional en fase verrugosa]		Alopecia en vértex	6 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i> . <i>De novo</i>	1 mes: espongiosis eosinofílica
5	Primeras 24 h	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (vesículas a nivel axilar y dorsal con distribución blaschkoide)	Fase verrugosa e hiperpigmentada [Reagudización de lesiones en fase verrugosa con episodio de gastroenteritis aguda]	Ácido fusídico y corticoide tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pelo escaso y ralo en cuero cabelludo • Uñas finas y aplanadas 	19 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	1 mes: espongiosis con numerosos eosinófilos intravesiculares y dérmicos
6	Primeras 24 h	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (lesiones versículo-pustulosas en pie izquierdo)	1) Fase verrugosa. 2) Fase hiperpigmentada		No	No realizado	No realizada
7	3 días	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (lesiones eritematopustulosas de distribución blaschkoide en hemicuerpo derecho)	Fase verrugosa		No	2 meses: no mutaciones en secuenciación completa del gen <i>IKBKG</i> en sangre (técnica PCR y MLPA) y muestra insuficiente de tejido cutáneo	10 días: espongiosis con ampolla intraepidérmica con eosinófilos

Tabla 2 (continuación)

Casos	Edad de inicio lesiones cutáneas	Primera valoración por Dermatología	Inicio cutáneo	Evolución cutánea	Tratamiento de lesiones cutáneas	Otras alteraciones en piel/anejos	Estudio genético (edad de realización)	Biopsia piel (edad de realización)
8	Primeras 24 h	6 meses	Fase vesiculosa (vesículas de distribución blaschkoide en hemicuerpo izquierdo)	1) Fase hiperpigmentada 2) Desaparición progresiva de lesiones 3) Fase atrófica		No	11 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	No realizada
9	Primeras 24 h	Periodo neonatal	Fase vesiculosa y verrugosa (lesiones vesículo-costrosas de distribución lineal en piernas y brazos)	1) Fase hiperpigmentada y verrugosa 2) Fase hiperpigmentada y atrófica	Corticoide tópico	Hirsutismo en pubis secundario a esteroides tópicos prolongados	7 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i> . <i>De novo</i> .	28 días: compatible con IP
10	Primeros 30 días	3 meses	Fase vesiculosa (lesiones vesículo-ampollosas lineales siguiendo líneas de Blaschko)	1) Fase verrugosa e hiperpigmentada 2) Fase hiperpigmentada 4) Fase verrugosa. 5) Fase atrófica	Corticoide tópico	No	3 meses: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	7 días: aislados queratinocitos necróticos (resultado dudoso) 14 días: compatible con IP
11	15 días	10 meses	Fase vesiculosa (vesículas en MMII de distribución blaschkoide)	1) Fase verrugosa. 2) Fase hiperpigmentada 3) Desaparición progresiva de lesiones		No	2 años: deleción en exones 4-10 del gen <i>IKBKG</i>	No realizada
12	Primeras 24 h	5 meses	Fase vesiculosa (vesículas de distribución lineal blaschkoide en MMII, perigenital y tórax derecho)	Fase hiperpigmentada		No	5 meses: Variante <i>p.Gln268Ter</i> en el gen <i>IKBKG</i>	No realizada
13	Primeros 30 días	Periodo neonatal	Fase vesiculosa (vesículas de distribución lineal blaschkoide en hemitórax derecho, MMII y dorsal)	Fase hiperpigmentada		No	2 meses: Variante <i>p.Gln268Ter</i> en el gen <i>IKBKG</i>	No realizada

Tabla 3 Manifestaciones a otros niveles de la serie de casos

Casos	Pruebas de neuroimagen y función cerebral (edad de realización)	Afectación neurológica / Desarrollo psicomotor	Oftalmológico	Odontológica	Odontológica	Tiempo de seguimiento (edad)
1	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía craneal (4 días y 15 días): signos de vasculopatía calcificante en una arteria lenticuloestriada • Resonancia magnética (RM) craneal (1 mes): normal 	No / Normal	Sin alteraciones	Dientes cónicos Agenesia dental	Eosionofilia	3 años y 6 meses
2	Ecografía craneal: normal	No / Normal	Sin alteraciones	Dientes cónicos	Eosinofilia	3 años y 6 meses
3	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía craneal (20 días): lesión hiperecogénica frontoparietal izquierda compatible con gliosis o isquemia • RM craneal (6 días): lesiones isquémicas subagudas en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales en territorios limítrofes de la arteria cerebral anterior (ACA) y media (ACM) con mayor afectación izquierda • EEG (10 días): focalidad paroxística de punta onda en región frontal del hemisferio derecho 	Periodo neonatal: Estatus convulsivo focal, secundario a ictus isquémico en territorio arteria cerebral anterior y media bilateral de mayor afectación izquierda / Hemiparesia izquierda	Sin alteraciones	No valorable (pérdida de seguimiento)	Eosinofilia	1 mes y 17 días (pérdida de seguimiento)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía craneal (4 meses): normal • RM craneal (3 años): lesiones subcentimétricas en cápsula interna de sustancia blanca de ambos hemisferios • RM craneal (5 y 7 años): lesiones en sustancia blanca a nivel subcortical y centro semioval izquierdo 	No / Normal	Sin alteraciones	Retraso de erupción dentaria (1 año y 10 meses) Dientes cónicos	Normal	9 años y 3 meses
5	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía craneal (2 y 17 días): dudosa hemorragia intraventricular (HIV) del plexo coroideo izquierdo con dilatación leve del ventrículo lateral izquierdo • Ecografía craneal (1 mes y medio): HIV resuelta, sin alteraciones • RM craneal (1 año y medio): normal 	3 meses de vida: Crisis convulsiva generalizada / Retraso global del desarrollo psicomotor	Retinopatía óptica del prematuro grado I en ojo derecho resuelta al año de vida	Normal	Normal	4 años

Tabla 3 (continuación)

Casos	Pruebas de neuroimagen y función cerebral (edad de realización)	Afectación neurológica / Desarrollo psicomotor	Oftalmológico	Odontológica	Odontológica	Tiempo de seguimiento (edad)
6	Ecografía craneal (20 días): normal	No / Normal	Sin alteraciones	No valorable (por pérdida de seguimiento)	Eosinofilia	20 días (pérdida de seguimiento)
7	Ecografía craneal (24 h y 30 días): normal	No / Normal	Sin alteraciones	Normal	Normal	1 año y 3 meses
8	Ecografía craneal (7 meses): normal	No / Normal	Sin alteraciones	Normal	Normal	10 años y 8 meses
9	RM craneal (1 año y 2 meses): normal	No / Normal	Lesión hemorrágica-isquémica en retina periférica nasal de ojo izquierdo	Normal	Normal	12 años
10	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía craneal (7 días): normal • RM craneal (15 días): lesiones de baja intensidad serpenteantes en lóbulo parietal y occipital derechos en posible relación con malformación vascular de tipo venoso • EEG: focalidad paroxística parietotemporal derecha 	Periodo neonatal: hemiconvulsión izquierda. Epilepsia focal sintomática / Hemiparesia izquierda	Desprendimiento total de retina ojo izquierdo Miopía magna en ojo derecho	Agenesia dental	Normal	13 años y 6 meses
11	Tomografía computarizada (TC) craneal: normal	No / Normal	Sin alteraciones	Dientes cónicos	Normal	14 años y 10 meses
12	RM craneal: afectación inespecífica difusa de sustancia blanca periventricular frontal y occipital bilateral	No / Normal	Tortuosidad vascular y manchas hipopigmentadas en ambas retinas	Hipodoncia	Normal	2 años y 7 meses
13	<ul style="list-style-type: none"> • RM craneal: normal • EEG: normal 	No / Normal	Ojo derecho: hemorragia retiniana Ojo izquierdo: hiperpigmentación retiniana inespecífica	Dientes cónicos Agenesia dental	Normal	2 años y 9 meses

Ante el patrón de herencia autosómica dominante ligada al cromosoma X se recomienda realizar el estudio genético a la madre en caso de que no haya sido estudiada previamente. No obstante, hay que tener en cuenta que en el 65% de los casos la mutación es *de novo*². Este porcentaje es algo menor en nuestra serie, y solo apareció en 2 de las pacientes estudiadas (18%, casos 4 y 9).

Al igual que en otros estudios, la fase vesiculosa fue la primera manifestación cutánea que apareció en todos los casos al debut durante el periodo neonatal, asociada o no a otros estadios^{2,12}.

Los brotes de lesiones cutáneas suelen aparecer sin causa aparente, pero ocasionalmente pueden verse asociados a un proceso infeccioso intercurrente, como se observó en uno de nuestros casos.

Las anomalías del pelo fueron evidenciadas solo en 2 de las pacientes (15,3%, casos 4 y 5) en forma de alopecia cicatricial y pelo ralo en cuero cabelludo, menor que en otras series (más del 50%)^{1-3,14} (fig. 3).

Las lesiones ungueales pueden afectar desde el 7-40% de los pacientes con IP, con una edad de aparición desde los 3 a los 45 años (media de 26 años)^{1,3,7}. Solo se evidenció en



Figura 2 Dientes cónicos (caso 11).



Figura 3 Afectación cutánea en cuero cabelludo con placa alopécica (caso 5).

una de nuestras pacientes (7%, caso 5); no obstante, son alteraciones que aparecen con la edad, por lo que aún habrá que continuar su seguimiento. A veces, en edades más tardías pueden aparecer tumores sub o periungueales queratósicos que producen dolor y deformidades por osteólisis de las falanges subyacentes y, en casos excepcionales; se ha asociado con la presencia de carcinomas escamosos subungueales^{1,3,7,12}.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se manifiesta en el 30-50% de los pacientes con IP, apareciendo lesiones encefálicas heterogéneas (infartos, afectación de sustancia blanca y gris a varios niveles); aunque su patogénesis no está completamente aclarada, parece estar en relación con una vasculopatía cerebral derivada de la actividad inflamatoria que produce la enfermedad^{1,2,9,15}. Estos datos se correlacionan con los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que el 50% de las pacientes que se realizaron RM cerebral (con técnica de difusión) presentaron alguna alteración.

La ecografía cerebral permite hacer una primera valoración en periodo neonatal; no obstante, la RM cerebral aporta mayor información, sobre todo si es con técnica de difusión^{2,15}.

En ocasiones la ecografía cerebral inicial puede ser normal, pero en la RM cerebral posterior puede presentar lesiones, como en 2 de nuestros casos (4 y 10). Este hecho puede sugerir que los daños cerebrales aparecieran

posteriormente en el tiempo entre la ecografía y la RM, falsos negativos de la técnica o interpretación de la ecografía, o puede deberse a que la RM sea una prueba más sensible que la ecografía. Por otro lado, destaca que en el caso 1 se observaron signos de vasculopatía calcificante mediante ecografía, pero la RM cerebral posterior fue normal. Estos datos defienden que la eco-TF no es suficiente para el estudio neurológico de los pacientes con IP, debiendo realizarse una RM cerebral lo más precoz posible. Algunos estudios recomiendan la realización de angio-RM para valorar con mayor exactitud la extensión de la vasculopatía^{15,16}.

Las manifestaciones neurológicas se presentan en forma de crisis convulsivas, retraso mental, déficit motor (parésia/parálisis espástica) o microcefalia^{1,2,9,10,15}. En el periodo neonatal la presentación clínica suele ser en forma de convulsiones o alteración del nivel de conciencia¹⁵.

En nuestra serie, solo 3 pacientes presentaron convulsiones (casos 3, 5 y 10), siendo estas mismas las únicas que desarrollaron algún otro tipo de alteración neurológica (2 con hemiparesia y una con retraso psicomotor).

Solo hubo correlación entre prueba de imagen y manifestación neurológica en 2 casos (3 y 10); el resto de las niñas con alteración en pruebas de imagen fueron asintomáticas a nivel clínico; no obstante, se trata de pacientes de corta edad, siendo necesario continuar el seguimiento de neurodesarrollo para esclarecer este hecho.

Las manifestaciones oculares aparecen en aproximadamente el 20-35% de los pacientes con IP (rango amplio según algunos estudios: 16-77%)^{1,7}, asociándose frecuentemente a alteraciones en el SNC, con presencia de ceguera en el 7%. Se cree que el mecanismo que produce daño retiniano está en relación con fenómenos de isquemia resultantes de eventos vasooclusivos^{1,2,17}.

En nuestro estudio se ha observado alguna afectación oftalmológica relacionada con IP en 4 casos (30%), encontrándose solo alteración neurológica asociada en uno de ellos (caso 10). Las pacientes que presentaron afectación retiniana requirieron en su mayoría tratamiento con láser y, una de ellas, cirugía por desprendimiento de retina unilateral, que finalmente precisó enucleación ocular. Hay que tener especial cuidado a la hora de diagnosticar pacientes con retinopatía del prematuro, como en el caso 5, ya que suele confundirse con anomalías del desarrollo de vasos de la retina¹⁴. Las alteraciones no retinianas asociadas a IP (estrabismo, atrofia del nervio óptico, ptosis, hipoplasia del iris, pigmentación conjuntival, microftalmia, queratitis vorticial, cataratas, nistagmo y uveítis)^{1,14} no estuvieron presentes en estas pacientes.

Las alteraciones dentales aparecen en un 50-80%, en su mayoría en forma de dientes cónicos, seguido de hipodoncia, agenesia dental, retraso de la dentición y pérdida de piezas dentales^{1,11}. Este hecho se correlaciona con los datos obtenidos en nuestro estudio (63% de las pacientes en las que fue posible la valoración odontológica). Existen otras anomalías de la cavidad oral asociadas a IP, siendo las más frecuentes el paladar hendido y el paladar de arco alto, pudiendo asociar también maloclusión dental y asimetría facial^{1,2,11} (fig. 2).

Se han descrito alteraciones mamarias en el 11-30% de los pacientes con IP, siendo lo más frecuente la presencia de mamilas supernumerarias, además de hipoplasia o aplasia

mamaria. En nuestra serie este hallazgo solo se presentó en una paciente en forma de mamila supernumeraria (caso 2)^{3,7,12}.

Otro hallazgo asociado a IP es la presencia de leucocitosis con eosinofilia, sobre todo durante las fases cutáneas I y II^{7,12,17}. En la revisión retrospectiva de nuestra serie se observó eosinofilia en 4 casos, de los cuales todos fueron durante el periodo neonatal, coincidiendo con las fases I y II en su mayoría. Dicho control analítico se realizó cuando los pacientes lo precisaban por procesos distintos a IP (riesgo infeccioso neonatal, procesos infecciosos...).

En diferentes estudios se han descrito casos de patologías de origen autoinmune, inmunodeficiencias y procesos neoplásicos malignos en pacientes con IP; este hecho se basa en el papel modulador del NF- κ B^{3,18,19}.

En nuestra serie no se detectaron dichas alteraciones asociadas; no obstante, es preciso realizar un seguimiento en el tiempo y vigilar su aparición.

Este estudio se ve limitado por la pérdida de seguimiento de varias de las pacientes, ya que se trasladaron a otras ciudades o no volvieron a acudir a consulta para su seguimiento; de la misma forma, la corta edad de las pacientes no permitió detectar alteraciones que aparecen con el paso de los años.

Se ha observado que el diagnóstico de IP es más precoz en los casos de los últimos 5 años, probablemente gracias a un mayor conocimiento de la enfermedad. Es importante estructurar un plan seguimiento completo que se debe mantener a lo largo de la vida del paciente, incluido el consejo genético para futura descendencia¹⁶. La finalidad de este plan es detectar los signos y las patologías asociadas a IP, para así poder plantear un tratamiento dirigido lo más precoz posible y evitar complicaciones, sobre todo las alteraciones del SNC y oftalmológicas, que son las que determinan el pronóstico de la enfermedad^{2,10,20}.

En conclusión, presentamos el estudio más completo publicado hasta ahora de IP en España, cuyos hallazgos fueron similares a las series de casos más amplias publicadas a nivel internacional, reforzando la importancia de conocer esta enfermedad y de realizar un estudio y un seguimiento multidisciplinar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Departamento de Genética del Hospital Materno Infantil, Málaga, España.

Bibliografía

- Shah KN. Incontinentia Pigmenti. En: Elston DM, ed. Medscape. 2016 [consultado 22 Oct 2018]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1114205-overview#a4>.
- Levy M.L. Incontinentia pigmenti Hand J.L. Waltham, Mass. UpToDate 2018 [consultado 22 Oct 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/incontinentia-pigmenti?search=incontinentia%20pigmenti&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1.
- Poziomczyk CS, Bonamigo RR, Santa Maria FD, Zen PR, Kiszewski AE. Clinical study of 20 patients with incontinentia pigmenti. *Int J Dermatol*. 2016;55:87–93.
- Llano Rivas I, Soler Sánchez T, Málaga Diéguez I, Fernández Toral J. Incontinentia pigmenti. Cuatro pacientes con diferentes manifestaciones clínicas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:156–60.
- Health Conditions: National Library of Medicine (US). Genetics Home Reference. Bethesda (MD): The Library; 2018 Oct 16. Incontinentia Pigmenti [consultado 2i Oct 2018]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/incontinentia-pigmenti>.
- Feito-Rodríguez M, García-Macarrón J, Ruiz Bravo-Burguillos E, Vera-Casaño A, de Lucas-Laguna R. Incontinentia pigmenti: tres nuevos casos que demuestran que no es solo cosa de mujeres. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:112–5.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2014;85:536–42.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30:53–9.
- Nso Roca AP, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Guerrero Vázquez J, Guerrero Fernández J, Vicente Cuevas M. Incontinentia pigmenti. Manifestaciones iniciales y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:9–12.
- Regueras Santos L, Morales Sánchez R, Castañón López L, Mata Zubillaga D, Martínez Castellano F. Afectación neurológica precoz en pacientes con incontinentia pigmenti. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:576–8.
- Pipa Vallejo A, González García M, López-Arranz Monje E, Fernández Toral J. Incontinentia pigmentaria. Consideraciones odontostomatológicas: profilaxis y terapéutica. *Av. Odontostomatol*. 2005;21:211–5.
- Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. 1999 Jun 8 [actualizado 12 Feb 2015]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds.). *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1476/?report=reader>.
- Fusco F, Fimiani G, Tadani G, Michele D, Ursini MV. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:264–7.
- González Burgos L, di Martino Ortiz B, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. Síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinentia pigmenti): Características y aporte de un caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:e62–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0325-00752011000300015&lng=es>.
- Mulkey SB, Ramakrishnaiah RH, Balmakund TM. Cerebral arteriopathy in a newborn with incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2016;54:76–81.
- Incontinentia Pigmenti International Foundation (IPIF). Bross Emerich S (Founder and Executive Director). Disponible en: www.ipif.org.
- Leyva-Sartori M, Cortez-Franco F, Carahyua-Pérez D. Incontinentia pigmenti: reporte de un caso. *Dermatol Perú*. 2006;16:70–3.
- Zamora Chávez A, Escobar Sánchez A, Sadowinski Pine S, Saucedo Ramírez OJ, Delgado Barrera P, Enríquez Quiñones CG. Incontinentia pigmenti con defecto en la inmunidad celular. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72:325–32.
- Martínez Pomar N, Muñoz Saa I, Matamoros N. Estudio de incontinentia pigmenti en España. Nueva mutación del gen NEMO asociada a inmunodeficiencia transitoria. VII Meeting of the Spanish Group for Primary Immunodeficiencies. *Inmunologia*. 2005;24:402–4.
- Romero A, Tufiño M, Villacís A, Salazar M. Incontinentia pigmentaria o síndrome de Bloch-Sulzberger. *Dermatol Rev Mex*. 2014;58:539–43.