

Incontinencia Pigmenti. A Propósito De Un Caso Clínico.

Patricia Perdomo (1); Skarlen Peña (2); Katherinne Pérez (3); Miriam Josefina Maitin de González (4); Antonio José González Mata (5); Karim Moukhallalele Saman (06)

DOI: [10.5281/zenodo.14739788](https://doi.org/10.5281/zenodo.14739788)

1. Decanato de Ciencias de la Salud.
Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado (UCLA)
patriciapermob@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-8175-2437>
2. Decanato de Ciencias de la Salud.
Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado (UCLA)
psskarlen@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-2963-7078>
3. Decanato de Ciencias de la Salud.
Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado (UCLA)
katerinyvp@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-9444-531X>
4. Médico pediatra infectólogo.
Decanato de Ciências de la Salud.
Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado (UCLA)
mijomaitin@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-0840-6308>
5. Médico Pediatra Infectólogo.
Decanato de Ciências de la Salud.
Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado (UCLA)
tonygonz7@yahoo.com
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4332-5513>
6. Dermatólogo Infectólogo Pediatra
Puericultor. Decanato de Ciências
de la Salud. Universidad
Centroccidental Lisandro
Alvarado (UCLA)
karimmoukhallalele@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-5295-6221>

Recibido: 30 de septiembre 2024

Aceptado: 30 de noviembre 2024

Publicado 15 de enero 2025



RESUMEN

La incontinencia pigmenti (IP) es una genodermatosis infrecuente (0,7 por cada 100.000 nacimientos). Se caracteriza por presentar una afectación multisistémica con un fenotipo variable. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dermatológicas, neurológicas, oftálmicas y dentales. Las alteraciones cutáneas, marcadoras de esta entidad, aparecen de forma temprana, siguiendo un patrón característico de las líneas de Blaschko. Se definen 4 fases de aparición secuencial: vesicular, verrugosa, fase de hiperpigmentación y de hipopigmentación. El compromiso extracutáneo define el pronóstico funcional, y es causa de secuelas irreversibles que determinan la gravedad de la enfermedad. La IP es una enfermedad de herencia dominante ligada al cromosoma X, causada por mutación en el gen NEMO. Se presenta previo consentimiento informado un caso de lactante femenina de 1 mes y 26 días de edad, quien por hallazgo incidental se evidencia lesiones cutáneas hipercrómicas parduzcas desde el día 23 de vida, las lesiones cutáneas tipo vesículas agrupadas con distribución lineal en dedo anular derecho y dedo medio izquierdo, ambas rodillas y maléolo externo derecho, que con dos semanas de duración evolucionan a lesiones verrugosas color pardo dejando manchas hipercrómicas que siguen las líneas de Blaschko. El diagnóstico clínico se realiza mediante 2 criterios mayores: erupción neonatal típica e hiperpigmentación que siguen las líneas de Blaschko, 2 criterios menores: estrabismo y alopecia; y se encuentra en el 3º estadio hiperpigmentado de la incontinencia pigmenti. La biopsia se postergó en vista de la edad de la paciente y de no poseer la autorización por parte de los padres.

Palabras claves: Displasia neuroectodérmica; Genodermatosis ligada al cromosoma X; Incontinencia pigmenti; Nevo pigmentoso sistemático

Incontinencia Pigmenti. About A Clinical Case.

ABSTRACT

Incontinencia pigmenti (IP) is a rare genodermatosis (0.7 per 100.000 births). It is characterized by a multisystemic affection with a highly variable phenotype. The most common clinical manifestations are dermatological, neurological, ophthalmic and dental. The cutaneous alterations, markers of this entity, appear early, following a characteristic pattern of Blaschko's lines. 4 sequential appearance phases are defined: vesicular, verrucous, hyperpigmentation and hypopigmentation phases, extracutaneous involvement defines functional prognosis, and is the cause of irreversible sequelae that determines the severity of the disease. IP is an X-linked dominant disorder caused by a mutation in the NEMO gene. We describe a one-month and 26-years-old female infant is presented, who showed hyperpigmented skin lesions incidentally, noticed by her mother since 23rd day old, grouped vesicle-like skin lesions with linear distribution on the ring finger and the middle finger, both knees and right external malleolus, which after two weeks evolve into brownish verrucous lesions leaving hyperchromic spots following the Blaschko's lines. The clinic diagnosis is made using 2 greater criteria: typical neonatal eruption and hyperpigmentation that follows the Blaschko's lines, 2 lower criteria: strabismus and alopecia; it finds the 3º stage hyperpigmentation to incontinencia pigmenti. Biopsy was postponed due to the patient age and not having authorization of the parents.

Keywords: Neuroectodermal dysplasia; Systematic pigmented nevus; X linked genodermatosis; Incontinentiapigmenti

Incontinente Pigmentar. Sobre um caso clínico.

RESUMO

Incontinência pigmentar (IP) é uma genodermatose rara (0,7 por 100.000 nascimentos). Caracteriza-se por apresentar acometimento multissistêmico com fenótipo variável. As manifestações clínicas mais frequentes são dermatológicas, neurológicas, oftálmicas e odontológicas. As alterações cutâneas características desta entidade aparecem precocemente, seguindo um padrão característico das linhas de Blaschko. São definidas quatro fases de aparecimento sequencial: fase vesicular, verrucosa, fase de hiperpigmentação e fase de hipopigmentação. O envolvimento extracutâneo define o prognóstico funcional e causa sequelas irreversíveis que determinam a gravidade da doença. IP é uma doença hereditária dominante ligada ao cromossomo X causada por uma mutação no gene NEMO. Apresenta-se o caso de uma criança do sexo feminino de 1 mês e 26 dias de idade com consentimento prévio informado. Um achado incidental mostrou lesões cutâneas hipercrômicas acastanhadas a partir do 23º dia de vida. As lesões cutâneas eram vesículas agrupadas com distribuição linear no dedo anular direito e esquerdo, dedo médio, ambos os joelhos e maléolo externo direito, que ao longo de um período de duas semanas evoluíram para lesões marrons e verrucosas, deixando manchas hipercrômicas que seguem as linhas de Blaschko. O diagnóstico clínico é feito usando 2 critérios principais: erupção cutânea neonatal típica e hiperpigmentação seguindo linhas de Blaschko, 2 critérios menores: estrabismo e alopecia; e está no 3º estágio hiperpigmentado da incontinência pigmentar. A biópsia foi adiada devido à idade do paciente e à falta de consentimento dos pais.

Palavras-chave: Displasia neuroectodérmica; Genodermatose ligada ao cromossomo X; Incontinência pigmentar; Nevo pigmentar sistemático



INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmenti (IP) o Síndrome de Bloch-Sulzberger es una genodermatosis infrecuente. Se estima que la frecuencia es de 0,7 casos por cada 50.000-100.000 nacimientos, con el 65-75% de los casos debidos a mutaciones esporádicas. Se caracteriza por presentar una afectación multisistémica con un fenotipo muy variable. Pueden verse afectados otros tejidos ectodérmicos, como el sistema nervioso central, ojos, cabello, uñas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dermatológicas, neurológicas, oftálmicas y dentales. Las alteraciones cutáneas, marcadoras de esta entidad, aparecen de forma temprana, siguiendo en todos sus estadios el patrón característico de las líneas de Blaschko, líneas cutáneas que son invisibles en condiciones normales. Se definen 4 fases de aparición secuencial: vesicular (vesículas al nacimiento o poco después), verrugosa, fase de hiperpigmentación y fase de hipopigmentación. El compromiso extracutáneo define el pronóstico funcional, y es la causa de secuelas irreversibles que determinan la gravedad de la enfermedad. La IP es una enfermedad de herencia dominante ligada al cromosoma X, causada por una mutación con pérdida de función en el gen *IKBKG* (inhibitor of kappa polypeptide gene enhancer in B cells kinase gamma), antes llamado NEMO (nuclear factor-kappa B essential modulator gen) ^{1,2}.

La proteína NEMO es una subunidad de un complejo quinasa multiproteína que es crucial para la activación del factor de transcripción NF-kappa B, esencial en la regulación de la inmunidad inflamatoria y apoptótica. La mayoría de los casos de IP son causados por mutaciones en NEMO y nuevos reordenamientos genómicos son responsable del 80% de las nuevas mutaciones. Se han identificado mutaciones en el gen *IKBKG/NEMO*, que se encuentra localizado en el cromosoma X, específicamente en Xq28. En 90% de las mutaciones ocurre una delección de los exones 4 a 10, lo que produce una pérdida completa de la función. El gen NEMO codifica el componente regulador del complejo IKK (cinasa de IκB), el cual escinde a la IκB, una proteína inhibitoria unida a NFκβ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) que impide que este migre al núcleo y comience la transcripción de factores que amplifican la respuesta inmunitaria, previniendo la apoptosis ².

La pérdida de la función de NEMO causa que IKK sea no funcional y, consecuentemente, la vía de NFκβ no pueda ser activada, con lo que las células mutantes se vuelven vulnerables a la apoptosis cuando son expuestas a citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Las células afectadas sobreexpresan factores quimioatrayentes, como la eotaxina, que recluta eosinófilos, y en conjunto con otros factores se genera una inflamación extensa. Este proceso afecta a las células endoteliales, las cuales, por la apoptosis, producen vaso-oclusión e isquemia de tejidos como el sistema nervioso central y la retina. ²

La IP es usualmente letal en el sexo masculino en período embrionario, y los pocos casos descritos se presentan en varones con Klinefelter o mosaicismos, por lo que, generalmente se presenta de forma casi exclusiva en las mujeres, en quienes la presencia de un doble cromosoma X permite la inactivación constitutiva del alelo mutado, provocando el silenciamiento de estos genes. La inactivación no es completa al 100%; por lo tanto, estas pacientes son mosaicos funcionales, lo que conlleva la aparición de manifestaciones clínicas. Por lo tanto, es predominante en el sexo femenino con una relación 37:1. En general la enfermedad se diagnostica por las lesiones dermatológicas características y se acompaña de anomalías neurológicas y oculares. ^{1, 2, 3}

Se trata de una enfermedad con manifestaciones sistémicas múltiples y hallazgos clínicos variables. Afecta a la piel desde el nacimiento o en las dos primeras semanas de vida y los pacientes pueden asociar alteraciones extra dermatológicas, por lo que es necesario descartarlas. Se han descrito alteraciones en el sistema nervioso central, la mayoría de los pacientes desarrollan algún grado de displasia dental (anodontia, dientes cónicos, retraso en la erupción dentaria) y, en algunos casos, existe displasia esquelética. ¹

Los hallazgos en la piel se observan en 100% de los pacientes por la apoptosis de las células mutadas deficientes en NEMO/*IKBKG*, y se distribuyen a lo largo de las líneas de Blaschko, las cuales siguen el patrón de migración de las células de la piel en la embriogénesis. Las manifestaciones cutáneas siguen una secuencia de cuatro fases que inicia desde el nacimiento; estas pueden superponerse unas con otras o algunas pueden no presentarse en un individuo.

La primera fase de la enfermedad es la vesicular, se caracteriza por erupciones eritematosas con vesículas lineales y pústulas con base eritematosa que pueden variar de tamaño de 1mm a 1cm o más, y se localizan principalmente en la piel de la espalda, torso o extremidades. Esta fase ocurre en 90% de los pacientes. Las lesiones se observan desde el nacimiento o en las primeras 2 semanas de vida, y suelen desaparecer entre los 4 y 6 meses de edad. En esta fase es común encontrar leucocitosis y eosinofilia (debido a la sobreexpresión de eotaxina), hasta en un 70% de los casos. ^{2, 3, 4, 5}

La segunda fase, o fase verrugosa, se caracteriza por la presencia de pápulas de aspecto queratósico o verrugoso, que también siguen las líneas de Blaschko, pero no necesariamente con la misma distribución que las lesiones vesiculares. Las lesiones surgen entre la segunda y la sexta semanas de vida, por lo que pueden coexistir con la primera fase y desaparecer hacia los 6 meses de edad. ^{2, 3} Ambas etapas podrían pasar desapercibidas si ocurren durante la vida intrauterina. ⁶

La tercera fase, de hiperpigmentación, se caracteriza por máculas hiperpigmentadas café o gris azuladas que siguen las líneas de Blaschko en patrones arremolinados, es distintiva de la IP. De hecho, da su nombre a la enfermedad por el hallazgo histopatológico de una

respuesta post-inflamatoria que afecta la capa basal de la epidermis, causando la caída o «incontinencia» de pigmento (melanina) hacia la dermis. Se observan líneas y remolinos de pigmentación de color marrón en las extremidades y el tronco que aparecen en la infancia entre la 12^o y la 40^o semana de vida, y se desvanecen suavemente y generalmente está ausente en la edad adulta.^{2, 6, 7.}

La cuarta y última fase se conoce como fase de hipopigmentación o atrofia, y se caracteriza por placas lineales hipopigmentadas con ausencia de pelo e hipohidrosis. Estas placas se presentan en el 30-75% de los pacientes y predominan en las extremidades inferiores. Usualmente se desarrollan durante la adolescencia y pueden persistir en la adultez.²

Existe compromiso neurológico en un tercio de los pacientes con IP, determina la gravedad de la entidad. Las anomalías del Sistema Nervioso Central más comunes son crisis convulsivas (42%) generalmente de tipo tónica y clónico focal, de corta duración, con pérdida del estado de conciencia, frecuente en el período neonatal y que suele ser indicativo de mal pronóstico, parálisis motora (26%) y retraso cognitivo (20%). Estas manifestaciones ocurren en el 88% de los casos antes del primer año de vida. Así mismo se puede evidenciar microcefalia, accidente cerebrovascular isquémico, ataxia cerebelosa, 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.^{2, 3.}

La afección ocular en la IP es poco frecuente, la incidencia de las manifestaciones oscila entre 17 y 25%, las alteraciones en la retina son las más importantes, y cuyas complicaciones deben diagnosticarse de forma temprana, como el desprendimiento de retina y la retina avascular. La retina se afecta por vaso-oclusión e isquemia, lo que produce neovascularización y áreas de avascularidad periférica. Este proceso provoca secuelas como exudados, hemorragia vítrea, fibrosis prerretiniana y desprendimiento de la retina. Las manifestaciones no retinianas más comunes son el estrabismo, leucocoria, calcificaciones intraoculares y las cataratas. Se recomienda que la evaluación ocular debe ser mensual durante los primeros cuatro meses, cada tres meses hasta el primer año de edad, dos veces al año hasta los 3 años, y luego anualmente.^{2, 3}

Puede además evidenciarse afectación en el pelo en 28-38% de los pacientes; la alopecia cicatricial, usualmente del vértex, es la manifestación más común; el cabello puede ser escaso en la infancia y después volverse opaco y frágil. Alteraciones ungueales en 40% de los pacientes y pueden afectar todas las uñas o solo una en particular, se ha descrito la presencia de distrofia ungueal, coiloniquia, estrías longitudinales y coloración amarillenta. También pueden aparecer tumores queratósicos subungueales después de la pubertad, los cuales suelen ser dolorosos y pueden estar acompañados de deformidades óseas subyacentes. Las alteraciones

dentarias se presentan en 80% de los casos e incluyen anomalías en la forma principalmente en apariencia de cono o clavija, hipodoncia, microdoncia y erupción retardada de los dientes, 1% de los casos puede tener alteraciones mamarias, como hipoplasia y pezones supernumerarios. Adicionalmente, se han reportado pacientes con malformaciones cardíacas, como insuficiencia tricuspídea, fibrosis ventricular endomiocárdica e hipertensión pulmonar.²

Cuando el sistema esquelético se encuentra afectado puede haber presencia de hemivértebras, escoliosis, espina bífida, sindactilia y costillas supernumerarias. También han sido descritos anomalías en huesos de la cara y oídos.⁶

En 1993, se determinaron los criterios diagnósticos originales por Landy y Donnai, antes del descubrimiento del gen causante. En 2014, Minić et al. Propusieron actualizaciones y posteriormente en 2018, Rosser, 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, junto a los criterios menores asociados a otras anomalías que pueden evidenciarse. Tablas 1 y 2.³

Caso Clínico:

Se trata de lactante femenina de 1 mes y 23 días de edad, cuya madre refiere inicio de enfermedad actual de 3 días de evolución previo a su ingreso caracterizado por presentar tos seca de 3 golpes no rubicundizante ni emetizante que progresa a tos húmeda y se asocia alzas térmicas, motivo por el cual consulta a facultativo donde le indican paraclínicos y en vista de laboratorios y grupo etario deciden su ingreso.

Producto de IV gesta, IV para, de una madre de 30 años de edad, embarazo controlado en 6 oportunidades en medio público (no documentado) complicado con vaginosis en el III Trimestre no tratado, infección del tracto urinario en el III Trimestre tratada con sulfametiloxazol (tabletas 500 mg) por 10 días. Serología materna VDRL y VIH negativos. Niega síntomas respiratorios durante el último trimestre. Refiere 2 dosis de vacunas contra SARS Cov-2. Obtenido a las 38 semanas de gestación por parto eutócico simple sin complicaciones.

Peso al nacer 2.200gr, Talla al nacer 52cm, respira y llora espontáneamente; a los 23 días presenta en piel múltiples lesiones cutáneas tipo vesículas agrupadas con distribución lineal en el dedo anular derecha y dedo medio izquierdo, ambas rodillas y maléolo externo derecho, que con dos semanas de duración evolucionan a placas verrugosas color pardo (Imagen 1), posteriormente dejando manchas hipercrómicas parduzcas y respetan cara. Lactancia materna exclusiva. Inmunizaciones completas. Niega antecedentes patológicos y familiares. Graffar IV, de domicilio lejano.

Al Examen Físico Peso: 3,800 gr, Talla: 57 cm, CC: 34,5cm, CA: 29cm, CT: 34,5 cm. FC: 172 lpm, FR: 58 rpm, SatO₂: 98%. Paciente en aparente regulares condiciones generales de salud, afebril, hidratada. Fototipo cutáneo IV/VI según Fitzpatrick, con leve palidez cutáneo mucosa, se evidencia lesiones cutáneas tipo manchas hiperocrómicas parduzcas a nivel del tronco, acentuado en tórax posterior (Imagen 2), miembros superiores (Imagen 3) e inferiores (Imagen 4), que respetan la cara y el cuello, que siguen las líneas de Blaschko, de forma irregular, bordes regulares, sin cambios a la digitopresión, no pruriginosa (Imagen 5, 6 y 7); se evidencia placa verrugosa, áspera, de 1cm aproximadamente en dedo anular derecho (Imagen 8) y dedo medio, ambas rodillas (Imagen 9), maléolo externo derecho y a nivel de areola izquierda de 1-3 cm aproximadamente; llenado capilar menor a 3 segundos, piel seca, signo del pliegue negativo. Cráneo: normocéfalo, fontanela anterior puntiforme, normotensa, no se palpan tumoraciones ni reblandecimientos, cuero cabelludo sin lesiones. Cabello; negro, sin cambios de coloración, escaso, fino, opaco, con áreas de alopecia en región occipital y temporal (Imagen 10 y 11), de adecuada implantación y resistente. Ojos simétricos, se evidencia estrabismo convergente en ojo izquierdo, conjuntivas rosadas pálidas, pupilas isocóricas, normorreactivas a la luz. Pabellón auricular: normoimplantado, conducto auditivo externo permeable sin secreciones. Boca: labios simétricos, mucosa oral húmeda con leve palidez, sin presencia de lesiones. Cuello: central, simétrico, sin deformaciones, depresiones ni adenomegalias. Tórax simétrico, normoexpandible, normoelástico. Ruidos respiratorios audibles en ambos hemitórax, simétricos, sin agregados. Ruidos cardiacos arrítmicos, normofonéticos, presencia de R3 en inspiración y soplo sistólico grado II/IV en línea paraesternal derecha con segundo espacio intercostal derecho. Abdomen: globoso, ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso a la palpación. Genitales externos: femeninos, normoconfigurados. Extremidades simétricas, móviles, sin edema. Neurológico: alerta, llanto fuerte, activo, buena succión, responde a estímulos externos.

Se ingresa a paciente con diagnósticos de sospecha de infección del tracto urinario y queratosis en estudio. Exámenes de Laboratorio reporta leucocitosis a predominio de segmentados y reactantes de fase aguda elevados: Hematología completa: Hb: 11.3gr/dl, Hto: 35%, GB: 27300 mm³, Neu: 54%, Lin: 45%, Eos: 1% Plaquetas: 157000. VSG: 43mm/1h, PCR: 39,3mg/L. Uroanálisis reporta leucocitos 18-20 XC, bacterias moderadas, se solicita Urocultivo. Y en vista de presentar lesiones cutáneas tipo manchas hiperocrómicas parduzcas en todo el cuerpo excepto en cara, de aparición insidiosa desde los 23 días de edad que no corresponden a lesiones pelagroides, paciente con buena progresión de peso y talla, que recibe lactancia materna exclusiva, se solicita interconsulta con dermatología.

Paciente que ingresa al servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Universitario Dr Agustín Zubillaga, con diagnósticos ya descritos. En vista de evolución de las lesiones cutáneas, extensión y características de las mismas, especialistas del servicio en revista médica plantean el diagnóstico de sospecha de Ictiosis hystrix por lo cual se insiste en interconsulta por servicio de dermatología. Es valorada por dermatólogo quien considera que en vista de la distribución de las lesiones en líneas de Blaschko y por la evolución de las mismas plantea el diagnóstico de Incontinentia Pigmenti por criterios clínicos, se asocia tratamiento sintomático con cremas hidratantes y lociones dermolimpiadoras y sugiere valoración por genética, oftalmología, neuropediatría y cardiología debido a las posibles complicaciones que suele presentarse en esta entidad, y posterior seguimiento por el servicio de Dermatología. Se realiza ecografía transfontanelar donde reporta ventriculomegalia a expensas de ventrículos laterales, por lo que se solicita TAC de cráneo y valoración por neurocirugía. Además, se realiza ecocardiograma, donde observan Foramen Oval permeable y trastorno del ritmo extrasístole, por lo que se hace énfasis en la valoración por cardiología.

Valorado por servicio de cardiología quienes en vista de hallazgos electrocardiográficos asocian diagnóstico de Trastorno del ritmo cardiaco: extrasístole supraventricular en trigeminismo y Foramen oval permeable. Se asocia tratamiento con Propanolol y se realiza ecocardiograma control. Es evaluada por oftalmología donde encuentran examen oftalmológico normal y sugiere control por oftalmología pediátrica a los 12 meses de edad. Es valorado por Genetista quien en vista de la evolución, características y distribución de las lesiones cutáneas en las Líneas de Blaschko coincide con el diagnóstico clínico de Incontinentia Pigmenti por cumplimiento de los criterios mayores de la enfermedad.

Se recibe tomografía de cráneo, valorada por el servicio de neurocirugía donde no se evidencian lesiones. En vista de que la paciente evoluciona de forma satisfactoria se decide alta médica, con control por consulta externa con el servicio de dermatología, foniatría, cardiología pediátrica, neuropediatría y oftalmología.

La realización del estudio histopatológico se postergó debido al grupo etario y a que la madre no autorizó la toma de la muestra. El estudio molecular no se realiza ya que actualmente en el país no se encuentran disponibles pruebas moleculares para Incontinentia pigmenti.

METODOLOGIA

El presente estudio incluyó una paciente lactante femenina de 1 mes y 23 días con sospecha clínica de IP, estuvo siempre guiada por las lesiones cutáneas, que fueron el primer signo, apareciendo desde la etapa neonatal. Se realiza valoración de la paciente a nivel multidisciplinario (dermatología, cardiología, neurocirugía, imagenología, oftalmología y genética).

Los procedimientos utilizados en la paciente y la recolección de estos datos fueron realizados tras la obtención del consentimiento informado de los padres.

DISCUSIÓN

El presente reporte es el primer caso de Incontinencia Pigmenti presentado en el servicio de infectología del Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Basado en los criterios clínicos diagnósticos mayores y menores de Landy y Donnai (Tabla 1) y recoge la evolución clínica de la paciente, aportando al trabajo documentación fotográfica. La paciente del estudio presenta 2 criterios mayores los cuales son: erupción neonatal típica y la hiperpigmentación que siguen las líneas de Blaschko y 2 criterios menores: estrabismo y alopecia y se encuentra en el 3° estadio hiperpigmentado.

Imagen 1: Placas verrugosas en rodilla izquierda.



Imagen 2: Manchas hipercrómicas parduzcas con disposición lineal en tórax posterior.



Imagen 3 y 4: Manchas hipercrómicas parduzcas con disposición lineal en extremidad superior e inferior.



Imagen 5, 6, 7: Distribución de manchas hipercrómicas parduzcas siguiendo las Líneas de Blaschko.



Imagen 8 y 9: Lesiones tipo placas verrugosas en extremidades superiores inferiores.



Imagen 10 y 11: Cabello escaso, fino con Áreas de alopecia.



TABLA 1. Criterios Diagnóstico de Landy Y Donnai actualizados por Minic el al. ⁴

| Crterios mayores | Crterios menores | Condiciones para confirmar el diagnóstico. |
|--|---|--|
| <p>1-Erupción Neonatal Típica: Eosinofilia + vesículas y eritema</p> <p>2-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: Hiperpigmentadas • Etapa IV: Atrófica/hipopigmentada | <p>-Anomalía en sistema nervioso central/neurológicas: convulsiones, parálisis espástica, retraso psicomotor, retraso mental, microcefalia, atrofia cerebral/cerebelar, microgíria/polimicrogíria, hipoplasia en cuerpo calloso, alteración en ganglios de la base, leucomalacia periventricular, hidrocefalia, porencefalia, accidente cerebrovascular isquémico, necrosis hemorrágica difusa, encefalomiélitis.</p> <p>-Anomalías oculares: defectos en la visión, retinopatía, desprendimiento de retina, alteración vascular en retina, anormalidades pigmentarias hiper/hipopigmentado, atrofia óptica, hipoplasia foveal, fibroplasia retrolental, cataratas, microftalmia, estrabismo, nistagmo.</p> <p>-Anomalías dentales: retardo en la erupción primaria, anodoncia/hipodoncia, microdoncia, distrofia dental, anomalía 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 IKBKG: 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> |

Tabla 2. Clasificación de la Incontinencia Pigmenti. ⁴

| | |
|----|---|
| 1° | Estadio vesiculoampoloso: fase vesicular, ampolosa, base eritematosa, distribución siguiendo las líneas de Blaschko y en extremidades, tronco |
| 2° | Estadio Verrugoso: Caracterizado por lesiones papulares, placas verrugosas, queratosis y disqueratóticas. |
| 3° | Estadio Hiperpigmentado: Máculas hiperpigmentadas marrón oscuro, gris pizarra o arena tostada a lo largo de las líneas de Blaschko, en tronco y extremidades. Se conocen como “Dermatosis en salpicadura” |
| 4° | Estadio de Cicatrizado. Fase Atrófica: Cicatrices como manchas pálidas, máculas hipomelánicas en pantorrillas, a veces la única presentación en el adulto. |

Como se mencionó anteriormente la IP es un trastorno a nivel del ectodermo, es poco frecuente, con una incidencia muy baja, que afecta predominantemente a las mujeres debido a su herencia ligada al cromosoma X. Fue descrita inicialmente por Garrot en 1906. La manifestación inicial incluye lesiones cutáneas que evolucionan por brotes y en ocasiones se asocia a compromiso oftalmológico, neurológico y odontológico.³

Las lesiones cutáneas en esta paciente fueron características desde el ingreso y se presentaron pocos días después de su nacimiento, la distribución lineal de las lesiones sobre todo en las extremidades (Tabla 2) siendo éste el signo patognomónico de la enfermedad, la ausencia de afectación del estado general y la normalidad de las exploraciones complementarias básicas fueron la base para descartar la etiología infecciosa. Al tener la sospecha de IP se solicitó

interconsulta al servicio de dermatología y debido a las posibles complicaciones que suele presentarse en esta entidad se solicitó además ecografía transfontanelar, valoración oftalmológica y cardiológica.

Las lesiones de esta entidad suelen estar presentes al nacimiento, o aparecer durante las dos semanas después del nacimiento. Sin embargo, en algunos casos raros también pueden presentarse en infantes y en edad escolar. El inicio clínico de la enfermedad se evidencia mayormente a nivel cutáneo y está constituido por 4 fases: vesicular o bullosa, verrugosa o liquenoide, hiperpigmentada e hipopigmentada o atrófica.⁷

El diagnóstico de IP en esta paciente se plantea de forma clínica con la presencia de dos criterios mayores: Lesiones

cutáneas que siguen las líneas de Blaschko y la presencia de eosinofilia, basados en los Criterios Diagnóstico de Landy Y Donnai actualizados por Minic el al.⁴

Cabe destacar que Robaina G. y colaboradores presentaron en el Hospital Pediátrico Provincial de Matanzas “Eliseo Noel Caamaño” de Cuba en 2021, el caso de 2 neonatos con lesiones cutáneas vesículo-pustulosas, en los cuales se plantea entonces el diagnóstico de IP teniendo en cuenta las características de las lesiones, su distribución siguiendo las líneas de Blaschko y la eosinofilia en el leucograma inicial.⁴

De manera semejante en el Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires en el 2023, se presentó un caso de una paciente con 3 días de edad, destacando su diagnóstico clínico se pudo complementar con algunos estudios, como la realización de una biopsia cutánea para apoyar el diagnóstico clínico, y siempre que se encuentre disponible.⁸

El diagnóstico de la IP es clínico. No obstante, la gran heterogeneidad clínica y el espectro de alteraciones moleculares dificultan la selección de un grupo homogéneo de pacientes, lo que puede dificultar la estandarización de un abordaje terapéutico.

Al realizarse un diagnóstico oportuno se previene todas las complicaciones posibles de esta patología. El desconocimiento de esta entidad puede ocasionar que muchos casos de grado leve sean desapercibidos, además, las lesiones cutáneas suelen desaparecer durante la edad adulta. Es así como muchos pacientes llegan a la adultez sin un diagnóstico claro y esto conlleva a que sea mucho más probable la transmisión de la enfermedad a las próximas generaciones. Por otro lado, muchas veces al realizar el diagnóstico, no se brinda un adecuado seguimiento a los pacientes y consecuentemente, no se detectan otras alteraciones ya sea cutáneas y/o extracutáneas.

En este caso es de gran relevancia, la manifestación cutánea de la IP, sin embargo, no se descarta que otras manifestaciones extracutáneas irán manifestándose con el desarrollo y crecimiento de la paciente afectada, debido a que existe una heterogeneidad importante en los diferentes pacientes.

El pronóstico es generalmente bueno, pero se debe realizar como ya se ha hecho referencia, la evaluación periódica por parte del equipo interdisciplinario. En relación al tratamiento, no existen protocolos establecidos de manejo. La clínica cutánea usualmente se resuelve espontáneamente; por ello, el tratamiento en estos casos es sólo de apoyo, e individualizado, ya que dependerá de las complicaciones que puedan asociarse. El seguimiento médico debe realizarse a largo plazo y de forma individualizada e interdisciplinaria comprendiendo las evaluaciones por los servicios de Pediatría, Dermatología, Oftalmología, Odontología y Genética entre otras diversas especialidades.

CONCLUSIONES

Se concluye que la IP es una enfermedad rara y que por su frecuencia es desconocida, pero que debería considerarse como parte del diagnóstico diferencial de patologías que afectan a la piel en pacientes pediátricos, principalmente cuando se asocian complicaciones graves a nivel cerebral, ocular y trastornos en la dentición. El diagnóstico de IP se realiza basándose en los hallazgos clínicos típicos ya descritos, los Criterios Diagnóstico de Landy Y Donnai actualizados por Minic el al.⁴, siendo la distribución lineal y las características de las lesiones los rasgos patognomónicos que orientan a identificar esta patología precozmente.

Al tratarse de una enfermedad de herencia autosómica dominante ligada al cromosoma X se recomienda realizar el estudio genético a los familiares femeninos directos en vista de que no han sido estudiadas previamente: además las formas leves de la enfermedad no asocian complicaciones y las lesiones cutáneas suelen resolverse espontáneamente al alcanzar la adultez. No obstante, hay que tener en cuenta que en el 65% de los casos la mutación es de novo, por lo que se recomienda asesoramiento genético familiar.

Aunque el diagnóstico es clínico, se pueden realizar estudios complementarios. La realización del estudio histopatológico es de gran utilidad en este caso ya que cada estadio clínico tiene signos histopatológicos particulares.⁸

Un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario de la IP son la clave; junto con el seguimiento del paciente afectado para estudiar un eventual compromiso multisistémico y en un futuro evitar complicaciones para brindarle un buen estilo de vida, además es de gran relevancia dar a conocer en detalle a los familiares del paciente sobre el comportamiento de la enfermedad en el tiempo, y las consecuencias de no proveer un tratamiento oportuno y adecuado.

REFERENCIAS

1. Ferrández D; Cervantes E. Incontinencia pigmentari: una entidad a recordar. *Acta Pediatría Española*. (2020); 78(3-4): e151-e153. Recuperado en: https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nota-s-clinicas/download/2052_67e09c1462cf267de1e22aa692dcd373
2. Martínez, A; García, A. Incontinencia pigmentari: genodermatosis multisistémica. *Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría*. (2020); vol.77 7:1-6 Recuperado en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462020000300112&script=sci_arttext
3. Cammarata, F; Fusco, F; Ursini, M.V. Incontinencia Pigmentari. *Actas Dermo-Sifiliográficas* (2019); vol.110 6:1-5. Recuperado en: <https://www.actasdermo.org/es-incontinencia-pigmentari-articulo-S0001731018304903>
4. Ocaña, S; Del Boz, J; Vera, A. Incontinencia pigmentari. Estudio descriptivo de la experiencia en dos centros hospitalarios. (2019); vol.92 3-12. Recuperado en: <https://www.analesdepediatria.org/es-incontinencia-pigmentari-estudio-descriptivo-experiencia-articulo-S1695403319301705>
5. Robaina, G; Toledo, L; Riesgo, S; Robaina, M. Diagnóstico clínico de la incontinencia pigmentaria en dos neonatos con lesiones cutáneas vesículo-pustulosas. *Revista Cubana de Pediatría* (2021); vol93 (2). Recuperado en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100015#:~:text=La%20incontinencia%20pigmentaria%20es%20un.eosinofilia%20en%20muestra%20de%20sangre
6. Leonor, M; Orellana, I; Vargas, X; Salazar, R. Incontinencia Pigmentari en madre e hija. Relato de caso clínico. *Rev chilena de Pediatría* (2011); 82 (3): 225-230. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000300008/Motheranddaughterincontinentiapi-gmentari.Casereport>
7. Contreras K, Ventura A, Espinoza P. Incontinencia pigmentaria. Reporte de Casos. *Anales de Facultad de Medicina*. (2022); 83(3):239-45. Recuperado

en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v83n3/1025-5583-afm-83-03-00239.pdf>

8. Belocopitow, M; Villani, M; Incontinencia Pigmenti. Progresión clínica y diagnóstico de un caso. Revista Argentina de Dermatología. (2024) vol.105. Recuperado en: <https://rad-online.org.ar/2024/05/03/incontinencia-pigmenti-progresion-clinica-y-diagnostico-de-un-caso/>