

INCONTINENCIA PIGMENTI

REPORTE DE UN CASO

Incontinentia pigmenti. Case report

Marcela Leyva-Sartori¹, Florencio Cortez-Franco², Dina Carahyua-Pérez³

RESUMEN

La incontinencia pigmenti es una genodermatosis de tipo dominante ligada al X, de rara presentación, considerada un síndrome de polidispasias multisistémicas porque presenta manifestaciones cutáneas, neurológicas, oftalmológicas y dentales. Se presenta un caso de incontinencia pigmenti sin manifestaciones sistémicas, a la fecha, y se hace una revisión de la literatura.

Palabras clave: Incontinencia pigmenti, Herencia dominante ligada al X, Multisistémico, Gen NEMO.

Fecha de recepción: 7 de enero de 2006. Fecha de aceptación: 10 de marzo de 2006.

Dermatol Peru 2006; 16(1):70-73

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti is an uncommon X-linked dominant genodermatosis. It is considered a syndrome of multisystem polydysplasias with cutaneous, neurologic, ophthalmologic and teeth manifestations. We report a case of incontinentia pigmenti without systemic damage and review the literature.

Keywords: Incontinentia pigmenti, X-linked inherited disorder, Multisystemic, NEMO gen.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmenti, llamada también síndrome de Bloch-Sulzberger, es un desorden raro, de herencia dominante ligada al X. Fue descrita por primera vez como un síndrome, por Bloch, en 1926, y por Sulzberger, en 1928. Tiene distribución mundial pero su prevalencia es desconocida, existiendo aproximadamente 700 casos reportados desde 1987⁽¹⁾.

Se presenta casi exclusivamente en mujeres, puesto que casi todos los varones mueren en la etapa perinatal a menos que su cariotipo sea 47XXY o presenten una mutación hipomórfica⁽²⁾.

La causa de la incontinencia pigmenti es una mutación producida a nivel del gen NEMO/IKK γ cuyo locus se encuentra en Xq28, siendo su patrón de herencia de tipo dominante ligada al X^(1,3).

Los hallazgos dermatológicos son los primeros en presentarse y se dividen en 4 estadios: vesicular o inflamatorio, verrucoso, pigmentario y atrófico. Los hallazgos histopatológicos difieren en cada uno de ellos.

Las manifestaciones asociadas de otros sistemas las revisaremos más adelante.

HISTORIA CLÍNICA

Neonato de sexo femenino, de 10 días de vida, producto de tercera gestación, nacida de parto eutócico sin complicaciones y sin antecedentes prenatales de importancia. Tiene dos hermanos, un varón y una mujer aparentemente sanos. La madre no presenta alteraciones al examen físico y niega antecedentes patológicos o familiares de importancia.

1. Médico Residente de segundo año de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

2. Médico Dermatólogo Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

3. Médico Anatómo-Patólogo asistente del Servicio de Anatomía Patológica de Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión



Figura 1. Vesículas, pústulas y ampollas pequeñas distribuidas preferentemente en extremidades



Figura 3. Vesículas en brazo

La paciente nació en otro hospital donde fue medicada con antibióticos sistémicos por 10 días, cursando siempre con un excelente estado general.

Al ingreso acude con un tiempo de enfermedad desde el nacimiento presentando al examen preferencial pápulas pequeñas eritematosas y vesículas de contenido seroso-amarillento con pequeño halo eritematoso de distribución lineal que comprometen principalmente extremidades (Figuras 1 y 2), respetando cara, palmas y plantas. Algunas vesículas confluyen formando pequeñas ampollas y en algunas zonas se evidencian costras. Además, descamación leve en brazos y piernas (Figuras 3, 4 y 5) y menor número de lesiones en tórax y cuero cabelludo (Figura 6). En el resto del examen físico no presenta alteraciones. La aparición de las vesículas fue gradual, la madre nota lesiones nuevas cada 3 días.



Figura 2. Vesículas de contenido seroso-amarillento con un halo eritematoso de distribución lineal, algunas confluyentes

EXÁMENES AUXILIARES

Hemograma: leucocitos, 8 000/mm³; neutrófilos, 58%; eosinófilos, 8%; linfocitos, 25%; monocitos, 8%; basófilos, 1%.

Evaluación por el Servicio de Neurología: Neonato con desarrollo psicomotor de acuerdo a la edad, sin alteraciones al examen. Electroencefalograma y tomografía axial computarizada cerebral sin alteraciones. Actualmente en seguimiento.

Evaluación por el Servicio de Oftalmología, sin alteraciones al examen. Fondo de ojo, sin alteraciones. Actualmente en seguimiento.

La biopsia de piel informó: estrato córneo sin cambios. Espongiosis eosinofílica, con vesícula intraepidérmica y presencia de eosinófilos en su interior. Disqueratosis leve a moderada. Infiltrado inflamatorio de tipo mixto, con linfocitos, histiocitos y eosinófilos en dermis superior y media.



Figura 4. Confluencia de vesículas en piernas.



Figura 5. Vesículas que confluyen en piernas

DISCUSIÓN

La causa de esta enfermedad es una mutación genética. El gen de la incontinencia pigmenti es el modulador esencial del factor nuclear B (NEMO) antes denominado subunidad γ del inhibidor de la quinasa B (IKK γ), actualmente se prefiere llamarlo NEMO/IKK γ . Este gen es necesario para la activación del factor nuclear γ B (NF γ B), lo que a su vez confiere protección a la célula contra la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral γ (TNF- γ). Las mutaciones en el gen NEMO/IKK γ son la causa de las manifestaciones clínicas de la incontinencia pigmenti. En estudios realizados en ratones el modelo de supresión del gen NEMO/IKK γ expresa un fenotipo muy similar al de la incontinencia pigmenti. En ratones machos se produce su muerte temprana in útero por apoptosis masiva en hígado (hecho que se evidencia en algunos casos reportados de fetos humanos) y las hembras heterocigóticas desarrollan manifestaciones en piel características de la incontinencia pigmenti⁽³⁻⁵⁾.



Figura 6. Compromiso de cuero cabelludo, vesículas de contenido seroso-amarillento con halo eritematoso

En este caso, la madre de la paciente no presentaba alteraciones al examen físico y negaba antecedentes contributorios; además tiene dos hermanos, una mujer y un varón sanos. En un estudio realizado en 1976 con 653 pacientes se reporta un 55,4% de historia familiar definitiva de incontinencia pigmenti⁽⁶⁾, esto podría explicarse porque en algunas mujeres adultas los signos cutáneos desaparecen⁽³⁾ o porque las manifestaciones clínicas varían considerablemente incluso entre los miembros de una familia, producto de un mosaicismo funcional por el cual solo algunas células del mismo origen embriológico expresan la alteración genética^(3,7). Lo recomendable es realizar el estudio genético tanto en la madre como en la paciente, lamentablemente el estudio específico para esta afección no se realiza en nuestro país.

Los hallazgos dermatológicos se dividen en cuatro estadios, revisaremos cada uno. El estadio vesicular se presenta generalmente desde el nacimiento hasta las 2 semanas de edad, con eritema y pápulo-vesículas de distribución lineal siguiendo las líneas de Blaschko en tórax y/o extremidades, se resuelve a los 4 meses de edad en la mayoría de los casos^(1,4).

El estadio verrucoso se presenta mayormente entre las 2 y 6 semanas de edad, con pápulas y placas verrucosas lineales que generalmente afectan la parte distal de las piernas, en el 80% de los casos se resuelven a los 6 meses de edad^(1,4).

El estadio pigmentario inicia típicamente entre las 12 y 26 semanas de vida y se caracteriza por una pigmentación marrón a gris lineal siguiendo las líneas de Blaschko, comprometiendo tórax y extremidades; suele resolverse durante la pubertad y no corresponde necesariamente con las lesiones inflamatorias iniciales^(1,5).

El estadio atrófico se observa en adolescentes o adultos jóvenes, se caracteriza por placas hipopigmentadas, atróficas y sin anexos, distribuidas en las extremidades en el 77% de los casos. Estos cambios suelen ser permanentes⁽¹⁾.

En este caso las características clínicas corresponden al estadio vesicular o inflamatorio de Incontinencia pigmenti.

Los diagnósticos diferenciales dependen del estadio clínico en el que nos encontremos. En el estadio vesicular se incluye impétigo ampollar, herpes simple, varicela, histiocitosis de células de Langerhans, maltrato infantil, dermatitis herpetiforme, epidermólisis bulosa adquirida, lupus eritematoso sistémico ampollar, dermatosis lineal Ig A, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, epidermólisis bulosa hereditaria y mastocitosis ampollar⁽¹⁾.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, encontramos eosinofilia. Se reporta leucocitosis y eosinofilia entre 5-79%, observándose los niveles más altos entre las 3 y 5 semanas de vida, en relación a la fase vesicular^(1,6).



Los hallazgos histopatológicos están en relación al estadio clínico de la enfermedad, en este caso corresponde al estadio vesicular. Las características asociadas de espongiosis eosinofílica, vesículas con eosinófilos en su interior y queratinocitos disqueratósicos son bastante específicas de incontinencia pigmenti en dicho estadio ^(1,8).

Las manifestaciones asociadas son de radical importancia puesto que determinarán la calidad de vida de la paciente. Actualmente la paciente no presenta alteraciones de otros sistemas, pero se requieren seguimientos estrechos a largo plazo como revisaremos a continuación.

Las alteraciones dentales se observan en más del 80% de los casos, constituye la manifestación no dermatológica más frecuente, se afecta la dentición decidua y permanente, presentándose anodoncia parcial o total (43%), dientes cónicos o en gancho (30%) y dentición tardía (18%) ^(1,4,6).

A nivel de cuero cabelludo encontramos alopecia cicatricial en espiral ubicada principalmente en vértex en el 38% de los casos. Esta característica constituye una expresión de la lionización genética en estas pacientes, es decir el proceso por el cual algunas células del mismo origen embriológico expresan el defecto y otras no ^(1,6,9).

La distrofia ungueal se reporta del 7 a 40%, inicia en la niñez y afecta a casi todas las uñas ^(1,4,6). Los tumores subungueales dolorosos están considerados como una manifestación tardía de la enfermedad, generalmente aparecen en la pubertad y afectan los dedos de los pies, pueden llegar a destruir las falanges distales subyacentes ⁽¹⁰⁾.

Las manifestaciones oftalmológicas son las más severas y están asociadas a compromiso neurológico. Su prevalencia es aproximadamente del 30% y la amaurosis uni o bilateral se estima en 7%. Las manifestaciones que afectan la retina se atribuyen a eventos vaso-oclusivos con la consecuente vaso-proliferación compensatoria, pueden ser evidentes entre el periodo neonatal y el primer año de vida, por lo que requiere seguimiento continuo. Otra manifestación frecuente es el estrabismo, pero éste se presenta luego de los 2 años de edad ^(1,4,6,11,12).

El compromiso neurológico se observa en el 30% de los casos, coexiste con la vasculopatía de la retina, probablemente por los mismos mecanismos de oclusión de los vasos e isquemia. Las manifestaciones clínicas incluyen síndrome convulsivo y espasmos infantiles (13%), parálisis espástica (11%), retardo en el desarrollo motor (7,5%) y microcefalia

(aproximadamente 5%). El reconocimiento de accidentes cerebro vasculares isquémicos en incontinencia pigmenti requiere de estudios de neuroimagen que incluyan Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y RMN con angiografía, en el momento del diagnóstico y repetir el examen si se presenta algún signo neurológico ^(1,6,11-14).

En el manejo de las lesiones de piel se consideran solo medidas generales puesto que van a la resolución espontánea. En el estadio vesicular, se puede usar soluciones astringentes a modo de compresas, opinamos que el empleo de antibióticos podría considerarse en esta etapa si las medidas higiénicas no fueron adecuadas al momento del ingreso. Lo más importante es el seguimiento multidisciplinario y el consejo genético. En alteraciones específicas de otros sistemas el manejo dependerá de la especialidad correspondiente ^(1,10,13-15).

La paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:169-89.
- Sheuerle A. Male cases of incontinentia pigmenti: A case and review. *Am J Med Genet*. 1998;77:201-18.
- Makris C, Godfrey VL, Krahn-Senfleben G, et al. Female mice heterozygous for IKK γ /NEMO deficiencies develop a dermatopathy similar to the human X-linked disorder incontinentia pigmenti. *Molecular Cell*. 2000; 5:969-79.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30:53-9.
- Harre J, Millikan LE. Linear and whorled pigmentation. *Int J Dermatol*. 1994; 8:529-37.
- Carney RG. Incontinentia pigmenti: A world statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1976;112:535-42.
- Wiklund DA, Weston WL. Incontinentia pigmenti: A four generation study. *Arch Dermatol*. 1980;116:701-3.
- Francis JS, Sybert VP. Incontinentia Pigmenti. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16:54-60.
- Chan YC, Happle R, Giam YC. Whorled scarring alopecia: A rare phenomenon in incontinentia pigmenti? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:929-31.
- Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia Pigmenti with painful subungual tumors: A two-generation study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:S45-52.
- Zvulunov A, Esterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:915-35.
- Mirowski GN, Caldemeyer KS. Radiologic images in Dermatology: Incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:517-8.
- Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2003;29:66-8.
- Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ et al. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2003;29:148-50.
- Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in preproliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strab*. 2001;5:258-9.