

Incontinencia pigmenti. Presentación de caso Incontinence pigmenti. Case presentation

Elayne Esther Santana Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

Arianna Zayas Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-3217-6612>

Arianna Díaz Guerrero³ <https://orcid.org/0000-0002-9664-3494>

¹Hospital Pediátrico Universitario “Octavio de la Concepción de la Pedraja”, Centro Provincial de Genética Médica de Holguín, Cuba.

²Policlínico “José Martí”, Gibara, Holguín, Cuba.

³Policlínico “Alex Urquiola”, Holguín, Cuba.

*Correspondencia: elsantana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la incontinencia pigmenti es una enfermedad genética neurocutánea de baja frecuencia con expresividad variable y un patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X que se presenta casi exclusivamente en féminas y que se considera un gen letal en varones hemizigóticos para el cromosoma X. Se caracteriza por lesiones cutáneas presentes al nacimiento que evolucionan en diferentes estadios y puede estar asociado a otras alteraciones como las neurológicas y las oculares.

Información del paciente: paciente femenina de dos años de edad que desde el nacimiento fue remitida a la Consulta de Genodermatosis por lesiones en forma de líneas pigmentadas por todo el cuerpo que solo respetaban la cara, con buen desarrollo psicomotor, sin otras manifestaciones clínicas.

Conclusiones: realizar un diagnóstico precoz con un seguimiento multidisciplinario facilita la detección de complicaciones que pudieran aparecer en otros sistemas asociadas a esta enfermedad. Las acciones terapéuticas preventivas oportunas son indispensables para un pronóstico favorable en la evolución del paciente y permiten un adecuado asesoramiento genético a la familia.

Palabras Clave: incontinencia pigmenti; genodermatosis; síndrome Bloch-Sulzberger

ABSTRACT

Introduction: Incontinence pigmenti is a low-frequency neurocutaneous genetic disease with variable expressivity and a dominant inheritance pattern linked to the X chromosome, occurring almost exclusively in females, and is considered a lethal gene in males hemizygous for the skin lesions present at birth that evolve in different stages, and may be associated with other alterations such as neurological and ocular disorders.

Patient information: Two-year-old female patient, who from birth was referred to the Genodermatosis clinic for lesions in the form of pigmented lines all over the body that only spared the face, with good psychomotor development, without other clinical manifestations.

Conclusions: Making an early diagnosis with multidisciplinary follow-up facilitates the detection of complications that could appear in other systems associated with this disease. Carry out timely preventive

therapeutic actions; They are essential for a favorable prognosis in the patient's evolution, allowing adequate genetic counseling for the family.

Keywords: incontinence pigmenti; genodermatosis; Bloch-Sulzberger syndrome

Recibido: 31/01/2024 - Aprobado: 29/05/2024

INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmenti (IP) fue descrita por primera vez por Garrod en 1906 y posteriormente tipificada por Blochen en 1926 y por Sulzberg en 1928, por lo que esta enfermedad también es conocida como síndrome de Bloch-Sulzberg. Es un padecimiento poco frecuente, su prevalencia no se conoce y se estima una incidencia de 1/50 000 a 1/1 000 000 recién nacidos. Muchos expertos sugieren que puede ser mayor debido a que las lesiones cutáneas pueden pasar desapercibidas en las etapas iniciales o pueden confundirse con otras enfermedades clínicas.^(1,2)

Se transmite de forma dominante ligada al cromosoma X, por lo que mayoritariamente nacen mujeres afectadas, porque los fetos varones, por su condición de hemigigótico para el cromosoma X, resultan afectados de forma severa en su generalidad y mueren en la vida prenatal. Uno de los antecedentes a tener en cuenta cuando nace una afectada es investigar los antecedentes obstétricos de su madre porque es probable que refiera varios abortos o muertes fetales anteriores. Aunque la relación en cuanto al sexo afectado muestra el predominio de las femeninas, se han informado alrededor 70 recién nacidos varones afectados.^(3,4,5)

Las lesiones cutáneas son imprescindibles para el diagnóstico y pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Evoluciona en cuatro estadios que aparecen de forma cronológica.^(2,4,6)

- Primer estadio o fase vesiculosa, denominada líneas de Blaschko: en el 96% de los casos aparece antes de las seis semanas de edad y puede estar presente al nacimiento. Se trata de un eritema bulboso o vesiculoso de distribución lineal que afecta preferentemente a las extremidades. Suele coexistir con una eosinofilia en sangre periférica (65%) que desaparece a los cinco meses. Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de edema de la dermis y vesículas intraepidérmicas llenas de eosinófilos. Esta etapa puede ocurrir durante el tiempo intrauterino en la etapa prenatal.⁽²⁾
- Segundo estadio o fase verrugosa-liquenoide: de dos a seis semanas después de la fase vesiculosa, las lesiones se pustulizan y queratinizan y permanen así durante meses. Estas lesiones posteriormente darán placas atróficas e hipopigmentadas. Desde el punto de vista histopatológico se observan áreas de hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis y papilomatosis.^(2,4)
- Tercer estadio o fase hiperpigmentaria: esta fase puede solaparse con las anteriores, e incluso puede estar presente al nacimiento. Se trata de lesiones hiperpigmentadas de distribución inespecífica, serpentiformes, curvilíneas o lineales que recuerdan a las típicas lesiones de la hipomelanosis de Ito. Están presentes durante toda la infancia. En la biopsia cutánea se encuentra degeneración vacuolar de las células de la capa basal de la epidermis y los melanóforos de la dermis superior están llenos de melanina.^(2,6)
- Cuarto estadio o fase atrófica o de hipopigmentación: más propia de la edad adulta y es el estadio final de las lesiones cutáneas. Son lesiones hipopigmentadas, atróficas con áreas de alopecia cicatricial y anhidrosis.

En algunos pacientes pueden coexistir en el tiempo lesiones cutáneas en diferentes estadios y en algún otro puede que no se haga presente alguno de los estadios descritos.⁽⁴⁾

Estas lesiones cutáneas no siempre se logran diferenciar en cada una de la etapas, muchas veces se solapan, pero estas en forma de líneas de Blaschko es patognomónica de la enfermedad.

El seguimiento oportuno y multidisciplinario es muy importante en la evolución de esta enfermedad, lo mismo que brindar un correcto asesoramiento genético, por lo que se decidió presentar este caso.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina que al nacimiento presentó lesiones cutáneas pigmentadas en forma de líneas en el recorrido de las líneas de Blaschko, algunas en forma de pápulas verrugosas bien pigmentadas en todo el cuerpo que solo respetaban la cara, no se acompañaba de otros defectos. Al recibirla los Especialistas en Neonatología plantean que pueden estar en presencia de una genodermatosis.

Fue remitida a la Consulta de Genodermatosis del Centro Provincial de Genética Médica de la Ciudad de Holguín, de la provincia del mismo nombre, en el que fue evaluada, al mes de nacida, por el equipo multidisciplinario de esta consulta, en conjunto con Especialistas en Dermatología, en Pediatría, en Genética, en Medicina Interna y en Psicología y por el trabajador social para mantener el seguimiento y la evolución de la lactante, que es la primera afectada en su familia. Se confirma la sospecha clínica, se discute en colectivo y se concluye que se está en presencia de una niña enferma de incontinencia pigmenti.

Se recorre en el interrogatorio:

Antecedentes patológicos familiares: no refieren ninguno de interés, niegan consanguinidad. Historia obstétrica de madre E2 P1 A1 (regulación menstrual).

Antecedentes prenatales: no refiere exposición a ningún teratógeno.

Antecedentes perinatales: parto eutócico, peso 2 600 gramos, talla 49 cm, prueba de Apgar 8-9.

Actualmente tiene 14 meses, durante todo el primer año de vida tuvo una buena ganancia de peso, con buen desarrollo psicomotor y las lesiones cutáneas se mantuvieron con igual recorrido con hiperpigmentación, como se aprecia en la Figura 1.



Fig. 1. Lesiones cutáneas hiperpigmentadas en las extremidades y el tronco

Se mantiene en seguimiento multidisciplinario por el equipo de esta consulta en la que se buscan signos clínicos asociados a esta enfermedad en las uñas, el pelo, el sistema nervioso central y los dientes; solo en estos últimos se identificó un retardo, por lo que será evaluada por el Especialista en Estomatología.

El seguimiento por ultrasonido abdominal normal, no se han presentado ninguna otra alteración que no sean las lesiones en la piel que se mantienen sin modificaciones. En cada consulta se ha brindado asesoramiento genético a la familia y se le ha explicado el riesgo de recurrencia que tendrán en los descendientes de este afectado.

En todo momento se han respetados los principios éticos de la investigación según la Declaración de Helsinki y se les solicitó consentimiento informado para tomarle fotografías para publicar en revistas científicas, el que aceptaron al firmarlo.

DISCUSIÓN

La incontinencia pigmenti es una enfermedad de origen genético que afecta a los tejidos derivados del neuroectodermo y de la cresta neural. Es ocasionada por una mutación en el gen *IKBKG*, localizado en el Xq28. Este gen codifica para una proteína, NFKB esencial modulador, que es un regulador de genes que intervienen en el control de los fenómenos inflamatorios, del sistema inmune y en el control de la apoptosis.^(2,3)

Las células que presentan la inactivación del NFKB como consecuencia de la mutación en el gen *IKBKG* presentan alto riesgo de apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral. El 80% de los pacientes afectados presentan una delección en el gen *IKBKG* desde el exon 4 hasta el 10. En el resto se han descrito mutaciones puntuales que pueden dar lugar a una proteína truncada o no funcionante. Esta enfermedad dominante ligada al X, con una penetrancia alta, pero con expresión variable debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X, por el que se inactiva al azar uno de los dos cromosomas X, da lugar a un mosaicismo génico y funcional. La mayoría de los varones afectos mueren dentro del útero antes del nacimiento, lo que sugiere que tener el único cromosoma X con la mutación causa letalidad; sin embargo, los fetos femeninos sobreviven presentando en uno de sus cromosomas X la mutación, preferencialmente inactivado como cuerpo BARR.^(4,5)

Se describen manifestaciones en otros sistemas como el sistema nervioso central. Entre las más frecuente está la epilepsia (20%), la discapacidad intelectual está determinada por la presencia o no de epilepsia y de lesiones cerebrales.^(3,6) Esto no ha sucedido en esta afectada hasta el momento.

El diagnóstico es clínico, con la presencia clínica compatible con las lesiones cutáneas características descritas se conformaron criterios mayores: lesiones cutáneas que evolucionan en tres y cuatro estadios desde la infancia hasta la adultez, rash neonatal con eritema/vesícula eosinofilia, hiperpigmentación de lesiones anteriores en líneas de Blaschko y lesiones alopecias lineales atróficas. Se tuvieron en consideración otros criterios denominados menores: alteraciones dentales (dentro de estas la hipoanodoncia), dientes cónicos, retraso de la erupción y alteraciones uñas/pelo y oftalmológicas (en retina, cataratas, microftalmía y nistagmus);^(4,5,6) sin embargo, esta paciente tiene retraso en la erupción dentaria, lo que pudiera estar en relación con las alteraciones que se describen.

También se consideran de gran valor para el diagnóstico los antecedentes familiares de enfermos en la familia, principalmente un familiar de primer grado afectado y las pérdidas gestacionales recurrentes de fetos masculinos.⁽⁷⁾ En este caso no se recoge historia obstétrica de la madre de abortos a repetición ni espontáneos. En esta paciente se realizó el diagnóstico clínico y se tuvieron en cuenta todos los criterios; prevaleció un criterio mayor típico como son las lesiones cutáneas en forma de líneas pigmentadas en las extremidades y el tronco. El diagnóstico de esta enfermedad es clínico a pesar de que existe un estudio molecular para el gen identificado causante de la enfermedad, pero se conoce que esta se produce por varias mutaciones, muchas aún no identificadas, que necesariamente requieren la utilización de una secuenciación para identificarlas.^(7,8)

El estudio molecular en los laboratorios en los que está estandarizado se puede efectuar para identificar las mutaciones en el gen *IKBKG*, que es el único gen conocido hasta la fecha responsable de la enfermedad. Entre el 65 y el 80% de los pacientes presentan una delección del Xp28 que se pone de manifiesto mediante el análisis dirigido de la mutación y, en los casos en los que no se identifica esa delección, se debe realizar la secuenciación completa del gen, porque cerca del 9% de los casos son secundarios a mutaciones puntuales en el gen *IKBKG*.^(8,9,10)

Con frecuencia se informan afectados en familias en las que no se recogen antecedentes de enfermos con anterioridad ni tampoco antecedentes de abortos en fetos masculinos ni muertes fetales que se describen como casos esporádicos originados por nuevas mutaciones en los gametos. En esta lactante se sospecha debe haber ocurrido por este mismo fenómeno biológico. Por la valoración en su desarrollo, el equipo considera que hasta el momento tiene una evolución favorable.

En Cuba se mantiene el seguimiento de estos pacientes por parte de los especialistas implicados en su atención a través de la vigilancia: el Especialista en Pediatría del desarrollo psicomotor, el Especialista en Dermatología de las lesiones que se mantienen sin cambios, las uñas y el pelo con textura y conformación normal, el Especialista en Genética de la evaluación del desarrollo integral de la paciente y sus familiares y de brindar asesoramiento genético en cada consulta y el Especialista en Psicología valora a la familia como una familia funcional que favorece la buena evolución de la enferma. Realizar un diagnóstico precoz con un seguimiento adecuado permite detectar las posibles manifestaciones clínicas asociadas y realizar acciones terapéuticas oportunas que son indispensables para un pronóstico favorable en la evolución del paciente para brindar un correcto asesoramiento genético a la familia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cammarata-Scalisi F, Fusco F, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) [Internet]. 2019 [citado 30/01/24]; 110(4): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/en/incontinentia-pigmenti-articulo-S1578219019301015> <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.10.004>
2. Islam YFK, Khurshid SG. Incontinentia pigmenti and the eye. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2022 [citado 30/01/24]; 33(6):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35819905/> <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000863>
3. Herzum A, Viglizzo G, Gariazzo L, Garibeh E, Occella C. Neonatal incontinentia pigmenti. Ital J Dermatol Venerol [Internet]. 2023 [citado 17/01/24]; 158(2): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930459/> <https://doi.org/10.23736/s2784-8671.23.07474-1>
4. Martínez-Gayosso A, García-Romero MT. Incontinentia pigmenti: multisistemic genodermatosis. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2020 [citado 30/01/24]; 77(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496467/> <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000173>
5. Scheuerle AE. Incontinentia pigmenti in adults. Am J Med Genet A [Internet]. 2019 [citado 10/01/24]; 179(8): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119873/> <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61205>
6. Han IC. Retinal Vascular Disease in Incontinentia Pigmenti is the Rule rather than the Exception. Ophthalmol Retina [Internet]. 2022 [citado 30/01/24]; 6(12): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462788/> <https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.09.001>
7. Chambelland A, Aubert H, Bourrat E, Morice-Picard F, Puzenat E, Lacour JP, et al. Incontinentia pigmenti in boys: Causes and consequences. Ann Dermatol Venereol [Internet]. 2020 [citado 10/01/24]; 147(3): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982174/> <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.007>
8. Nirmalasari DA, Tabri F, Waspodo N, Rimayani S, Adriani A. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat [Internet]. 2022 [citado 17/01/24]; 31(1): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339131/>
9. Gelardi L. Incontinentia Pigmenti: X-Linked Skin Disorder: A Case Report. Neonatal Netw [Internet]. 2022 [citado 17/01/24]; 41(2): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260425/> <https://doi.org/10.1891/11-t-725>

10. Yang MC, Lin YC, Huang CH, Ko TM, Tsai MC, Kuo PL, et al. Grathpigmenti in a male infant and a proposed diagnostic algorithm. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2022 [citado 10/01/24]; 47(7): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.15170> <https://doi.org/10.1111/ced.15170>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tiene conflictos de intereses.