

Revisión clínica de 28 casos de incontinencia pigmentaria

Clinical review of 28 cases of pigmentary incontinence

Alina García García,^I Iván Hernández García,^{II} Norma de León Ojeda,^{III} Marta Acosta Sabatés,^{IV} Lurdes Marrón Portales^V

^IEspecialista en Genética Clínica. Departamento de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^{II}Especialista en Genética Clínica. Departamento de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Genética Clínica. Departamento de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^{IV}Licenciada en Biología. Máster en Antropología Física. Departamento de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^VLicenciada en Laboratorio Clínico. Departamento de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La incontinencia pigmentaria es una rara genodermatosis, presente habitualmente en el sexo femenino, que se caracteriza por alteraciones en los derivados del ectodermo superficial y del neuroectodermo. El objetivo de esta investigación fue resumir las características clínicas de esta entidad.

MÉTODOS. Se revisaron 28 historias clínicas de niños atendidos en la consulta de genética clínica del Hospital Pediátrico «William Soler» (Ciudad de La Habana), que tenían diagnóstico clínico de incontinencia pigmentaria. De las historias se tomaron los datos sobre el inicio y evolución de la enfermedad, así como la información aportada por las interconsultas de varias especialidades como dermatología, estomatología y neurología. Cuando fue posible se hizo una reevaluación clínica de los afectados.

RESULTADOS. Solo 1 de los 28 pacientes era del sexo masculino. Entre las primeras lesiones detectadas se encontraron 13 casos de vesículas (43,3 %), 2 casos de eritema y 2 de descamación. Se encontraron máculas de tipo hipercrómicas en 27 niños (96,6 %), hipocrómicas en solo 1 y verrugosas en 3. Las lesiones se distribuyeron en los miembros inferiores en 22 casos (73,3 %) y en 19

casos en los miembros superiores y en el tórax (63,3 %); en 21 pacientes (70 %) fueron bilaterales. Con respecto a los anexos de la piel, se encontró alopecia en 3 casos (10 %), hipodoncia en 8 casos (26,6 %) y distrofia de las uñas en 3 (10 %). Se encontraron escleras azules en 6 casos (20 %) y estrabismo en 5 (16,6 %). Como expresión de daño del sistema nervioso central se observó retraso mental en 12 casos (40 %) y convulsiones en 6 (20 %).

CONCLUSIONES. La incontinencia pigmentaria es una entidad heterogénea desde el punto de vista clínico, pero es posible su reconocimiento por alteraciones en la piel que atraviesan estadios previsibles. Es necesario tener en cuenta que podría ser enmascarada por el color de la piel o por el momento en que el paciente es examinado.

Palabras clave: Incontinencia pigmentaria, displasia ectodérmica, genodermatosis.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The pigmentary incontinence is an uncommon genodermatosis usually present in female sex characterized by alterations in derivatives of superficial ectoderm and of neuroectoderm. The aim of present research was to summarize the clinical features of this entity.

METHODS. Twenty eight medical records from children seen in the clinical genetics consultation of "William Soler" Children Hospital (Ciudad de La Habana) diagnosed with pigmentary incontinence. From the medical records we got the data on onset and course of this disease, as well as the information offered by inter-consultations of some specialties including Dermatology, Stomatology and Neurology. When it was possible a clinical re-assessment of involved was carried out.

RESULTS. Only 1 of the 28 patients was of male sex. Among the first lesions detected were the presence of vesicles in 13 cases (43,3%), erythema in 2 cases and epidermis shedding in 2 cases. There were hyperchromic maculae in 27 children (96,6%), hypochromic in only one and verrucous type in three. Lesions were distributed in lower extremities in 22 cases (73,3%) in upper extremities and thorax in 19 cases (63,3%) and in 21 patients (70%) were bilateral. Regarding the skin annexes there was alopecia in 3 cases (10%), hypodontia in 8 cases (26,6%) and nails dystrophy in 3 cases (10%), as well as blue sclera in 6 cases (20%) and strabismus in 5 cases (16,6%). As an expression of damage in the central nervous system there was mental retardation in 12 cases (40%) and convulsions in 6 cases (20%).

CONCLUSIONS. The pigmentary incontinence is a heterogeneous entity from the clinical point of view but it is possible its recognition due to skin alterations to go through foreseeable stages. It is necessary to take into account that it could be masked by the skin color or by the moment of physical examination of patient.

Key words: Pigmentary incontinence, ectodermal dysplasia genodermatosis.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmentaria (IP) es una rara genodermatosis que fue descrita por primera vez por Bloch y Sulzberger,^{1,2} y tiene una frecuencia de aproximadamente 1 cada 50 000 recién nacidos. De herencia dominante ligada al cromosoma X, con usual letalidad prenatal temprana en el varón afectado, provoca trastornos en los derivados ectodérmicos, tanto del ectodermo superficial como del neuroectodermo.³ Ocasionalmente se describen defectos óseos, baja talla y trastornos en otros sistemas. El gen responsable de la enfermedad se ha denominado *NEMO* (Nuclear Factor Kappa B Essential Modifier [NF- κ B essential modulator] o IKK γ [IkB kinase- γ]) y se localiza en el locus Xq28.^{4,5} Cuando se encuentra activo controla la expresión de múltiples genes, entre ellos los que tienen que ver con la expresión de citoquinas y quemoquinas que protegen a la célula contra la apoptosis.

Las lesiones epidérmicas clásicas de la enfermedad pueden pasar por 4 estadios: vesículas -generalmente perinatales-, lesiones verrugosas, hiperpigmentación que sigue un patrón característico, y por último lesiones hipocrómicas atróficas o cicatrizales ([figura](#)).



Figura. A) Lesiones hiperpigmentadas lineales y espirales en la axila derecha. B) Lesiones hiperpigmentadas y verrugosas lineales en la región posterior del cuello, típicas de incontinencia pigmentaria. C) Cambios en la textura del cabello en forma de mosaico, en una niña afectada.

Este trabajo tiene como objetivo resumir las manifestaciones clínicas de un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de IP.

MÉTODOS

Se revisaron 28 historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico de IP. La edad de los sujetos en el momento de su primera evaluación osciló entre los 4 meses y

los 5 años. Atendiendo al color de la piel 12 sujetos eran blancos, 9 mestizos, 3 eran negros y en 4 no se pudo conocer este dato.

De las historias se tomaron los datos relevantes de inicio y evolución de la enfermedad, así como lo aportado por las interconsultas de varias especialidades como dermatología, estomatología, neurología, entre otras. En los casos en que fue posible, se hizo una reevaluación clínica de los afectados.

RESULTADOS

Del total de sujetos de la muestra el 42,85 % eran blancos, el 32,14 % mestizos y el 10,71 %, negros. En un porcentaje similar (14,30) el color de la piel no fue descrito en la historia clínica.

En cuanto a los antecedentes familiares se consideró importante la existencia ya de la enfermedad en la familia, lo cual ocurrió solo en 4 pacientes (3 madres y 1 hermana afectadas) (14,28 %). Al analizar la historia obstétrica de las madres se encontró que 10 de ellas habían tenido abortos espontáneos del primer trimestre, antes o después del propósito.

Las manifestaciones cutáneas ([tabla 1](#)) de esta entidad son muy características y generalmente están presentes en casi todos los pacientes, aunque no siempre son las mismas. La forma de presentación más frecuentemente encontrada fueron las vesículas (13-46,42 %). Aunque también se hallaron lesiones que habitualmente no se describen en los estadios clásicos, como fueron las lesiones hipercrómicas (27-96,42 %), que superaron ampliamente la presentación de máculas verrugosas (3-10,71 %).

Tabla 1. Características de las lesiones cutáneas

Lesiones cutáneas		Número de casos	%
Primeras lesiones	Vesículas	13	46,42
	Eritema	2	7,14
	Descamación	2	7,14
Máculas	Hipercrómicas	27	96,42
	Hipocrómicas	1	3,57
	Verrugosas	3	10,71

Como se observa en la [tabla 2](#) la distribución de las lesiones fue bastante heterogénea y en muchas ocasiones los individuos mostraban uno o más sitios con lesiones, aunque predominaron las manifestaciones cutáneas en los miembros inferiores (22-78,57 %) y en los superiores y el torso (19-67,85 %). En la mayoría de los casos (21-75 %) éstas fueron bilaterales. De las distintas porciones del cuerpo la cara fue el sitio menos afectado por las alteraciones en piel (2-7,14 %).

Tabla 2. Distribución de las lesiones cutáneas

Distribución	Casos	%
Cara	2	7,14

Cuello	5	17,85
Axilas	11	39,28
Tórax	19	67,85
Abdomen	16	57,14
Regiones inguinales	5	17,85
Miembros superiores	19	67,85
Miembros inferiores	22	78,57
Lateralidad de las lesiones		
- Unilaterales	4	14,28
- Bilaterales	21	75
- No descrita	5	17,85

De los derivados del ectodermo superficial y anexos de la piel ([tabla 3](#)) las más frecuentes fueron las anomalías dentales (18-59,9 %) y dentro de este grupo la hipodoncia (8-26,6 %), que superaron a las anomalías en los cabellos (8-26,6 %) y las uñas (3-10 %). Entre las anomalías oculares las más llamativas fueron las escleras azules (6-20 %) y el estrabismo (5-16,6 %). El retraso mental, indicativo de repercusión de la entidad en el sistema nervioso central (SNC), fue observado en 12 sujetos de la muestra (40 %) y el retardo del lenguaje, relacionado con éste, se observó en 4 pacientes (13,3 %). Otros defectos inespecíficos encontrados fueron la clinodactilia del quinto dedo (2-6,6 %) y el dismorfismo facial (4-13,3 %).

Tabla 3. Afectación de otras estructuras

Órgano o sistema		Casos	%
Cabellos	Alopecia(placas)	3	10
	Pelo escaso	2	6,6
	Otros defectos	3	10
Dientes	Hipodoncia	8	26,6
	Retardo en brote	4	13,3
	Forma cónica	6	20
Uñas	Distrofia	3	10
Ojos	Escleras azules	6	20
	Estrabismo	5	16,6
	Microcórnea	3	10
	Queratitis	1	3,3
	Otros defectos	4	13,3
Sistema nervioso central	Retraso mental	12	40
	Convulsiones	6	20
	Espasticidad	2	6,6
	Retardo del lenguaje	4	13,3
	Microcefalia	1	3,3
	Macrocefalia	2	6,6

	Hipoacusia	1	3,3
Óseas	Sindactilia	3	10
	Clinodactilia	2	6,6
	Camptodactilia	1	3,3
	Braquidactilia	1	3,3
	Ectrodactilia	1	3,3
	Dismorfia facial	4	13,3
Otros defectos	6	20	

DISCUSIÓN

El predominio de individuos de piel blanca en la muestra recopilada podría estar dado por la coloración que adquieren las lesiones, que podrían pasar inadvertidas en las pieles más oscuras. Llama la atención que 10 de las madres tuvieron abortos espontáneos, por lo que se hace necesario un exhaustivo examen físico a estas mujeres por la posibilidad de estar afectadas de forma muy leve y de que estos abortos correspondieran a fetos varones. Otra posibilidad de explicar los abortos repetidos sería la presencia de un mosaicismo germinal no detectado, el cual solo se confirmaría con la aparición de un nuevo caso entre la descendencia de estas mujeres.

La presencia de un varón afectado en la muestra podría explicarse por varios fenómenos, entre ellos la presencia de un cromosoma X extra, de alelos hipomorfos, un mosaicismo somático o tratarse de una displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia.⁴ Esto último fue descartado.

Como se puede apreciar, solo 13 de los 28 casos (46,42 %) comenzaron con las típicas vesículas, por lo que la ausencia de este signo no excluye la enfermedad cuando están presentes otras características. En 2 casos se observó eritema y en 2 descamación; este último signo no se describe en la bibliografía consultada. Chen observó lesiones vesiculobulosas en el 90 % de los casos y verrugosas en el 70 % de los pacientes entre las 2 y 6 semanas de nacidos.⁶ En un metaanálisis realizado por autores canadienses la forma más común de presentación hallada en el momento del diagnóstico también fueron las lesiones vesiculobulosas (80 %).⁷ Los estadios 2 (lesiones verrugosas) y 3 (hiperpigmentación) se encontraron en el 72,5 % y 75 % de los casos respectivamente.⁷ Solo en el 15 % de los casos documentaron el estadio 4 (lesiones atróficas).⁷ Las lesiones hiperpigmentadas se observaron en casi la totalidad de los casos (27-96,6 %) de esta serie, de forma similar a lo encontrado (98 %) en los casos descritos por Chen.⁶ La atrofia de las lesiones generalmente se encuentra en la adolescencia o en el adulto joven. El último autor referido encontró atrofia de las lesiones en el 42 % de los casos.⁶ En la muestra estudiada no se encontró este estadio, lo que puede deberse a que estaba compuesta, esencialmente, por lactantes y escolares.

En la muestra estudiada predominaron las lesiones en los miembros inferiores (22-73,3 %) y en el tórax (19-63,3 %) y los miembros superiores (19-63,3 %), seguido del abdomen (16-53,3 %). Chen encontró lesiones en el torso y las extremidades (90 %) fundamentalmente.⁶ Las lesiones de piel fueron bilaterales en los casos valorados de esta serie; sin embargo, Ardelean y Pope encontraron que hasta en el 50 % de los casos las lesiones fueron unilaterales.⁷

De los anexos de la piel se encontró que hasta un 26,6 % de los pacientes tuvieron defectos del pelo, cifras inferiores a las encontradas por Chen que registró un 50 % de anomalías del cabello, con especial incidencia de la alopecia del vértice.⁶ Los autores canadienses encontraron alopecia en el 30 % de los casos.⁷

Según Chen las anomalías en la dentición aparecieron en más del 80 % de los casos, aunque no se detallan específicamente los defectos.⁶ Ardelean y Pope encontraron un 40 % de anomalías dentales.⁷ En una recopilación de casos de Corea del Sur se encontraron anomalías dentales en el 72,7 % de los casos, especialmente hipodoncia.⁸ En esta serie se encontró menor incidencia de esa anomalía (59,9 %), aunque fue la hipodoncia igualmente lo más constante. De cualquier manera el bajo porcentaje de anomalías de la dentición hallado podría estar dado por la edad de los pacientes de la muestra analizada.

Las anomalías del SNC (13-43,3 %), que en ocasiones quedan relegadas por las más visibles alteraciones de la piel y las oculares (15- 59,9 %), fueron frecuentes. Chen reportó hasta un 40 % de afectación del SNC.⁶ Ardelean y Pope documentaron alteraciones extracutáneas (manifestaciones del sistema nervioso

central y toma del ojo) en el 30 y 35 % de los casos respectivamente.⁷ Kim y cols. encontraron un 46,7 % de anomalías del SNC y 66,7 % de pacientes con defectos oculares.⁸ En general las anomalías más comunes halladas por ellos fueron la retinopatía y las convulsiones.⁸ Consideramos que en la muestra analizada no debiera dársele mayor importancia al hallazgo de la esclerótica azul, si se tiene en cuenta que es un derivado mesenquimatoso y que en su gran mayoría se debe a inmadurez y es un signo frecuente en los lactantes sanos.

Otros hallazgos (baja talla [3 pacientes], pie varo [1], foramen oval permeable [1], hipotiroidismo congénito [1], retardo en la edad ósea [1] y fístulas preauriculares [2]) no se recogieron en la tabla 2 y no se encontraron en la literatura médica consultada.

La IP es una entidad extraordinariamente heterogénea desde el punto de vista clínico, pero su reconocimiento es posible por las alteraciones presentes en la piel, las cuales atraviesan por estadios bastante previsibles. Es necesario tener en cuenta que podría ser enmascarada por el color de la piel del individuo o por el momento en que el paciente es traído a consulta. Finalmente puede decirse que no existe un solo derivado ectodérmico que no sea afectado por la alteración en la expresión del gen *NEMO*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloch B. Eigentumliche bisher nicht beschriebene pigmentaffektion (incontinentia pigmenti). Schweiz Med Wochenschr 1926;7:404-5.
2. Sulzberger MB. Uber eine bisher nicht beschriebene congenitale pigmentanomalie (incontinentia pigmenti). Arch Dermatol Syph (Berl). 1928;1(54):19-32.
3. Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez Fernández V, Pérez Romero M, Escudero RM, García-Peña JJ, *et al.* Incontinentia pigmento: RM demonstration of brain changes. Am J Neuroradiol (AJNR). 1994;15:1521-7.

4. Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, Levy M, Isral A, Nelson DL, *et al.* Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK γ). *Am J Hum Genet* 2001;68:7657.
5. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Espósito T, Smahi A, Shaw C, *et al.* A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK- γ) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:217-9.
6. Harold Chen. Incontinentia Pigmenti. In: Harold Chen, ed. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. New Jersey: Humana Press Inc.; 2006. Pp.539-44.
7. Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:523-7.
8. Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN, *et al.* Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci.* 2006;21:474-7.

Recibido: 27 de mayo de 2010.

Aprobado: 16 de agosto de 2010.

Alina García García. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». San Francisco y Perla Altahabana. Ciudad de La Habana, Cuba.
Correo electrónico: alinagg@infomed.sld.cu