

Caso clínico

Incontinencia pigmenti. Presentación neonatal

P. ALONSO LÓPEZ, S. CASTRILLO BUSTAMANTE, P. ÁLVAREZ MINGORANCE, R. ADÁN PEDROSO,
M^a.P. ARAGÓN GARCÍA

Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESUMEN

La *incontinencia pigmenti* es un síndrome neurocutáneo de herencia dominante ligada a X, con una variable afectación de tejidos derivados del neuroectodermo y mesodermo. Las manifestaciones clínicas más comunes son las cutáneas, pudiendo asociar otras alteraciones que aparecen en el siguiente orden de frecuencia: dentarias (en más del 80%), del sistema nervioso central (30-50%), oculares (35%) y óseas.

Se presenta el caso de una neonato mujer, con lesiones cutáneas en el período neonatal inmediato que evolucionaron en los primeros meses de vida a lo largo de los tres estadios característicos: eritemovesiculoso, verrucoide y pigmentario. No existían antecedentes familiares de la enfermedad, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio genético de la paciente y de su madre, que muestra la delección de los exones 4 al 10 del gen NEMO en ambos casos, así como con el estudio histopatológico de la biopsia cutánea.

Existe una importante variabilidad en el grado de expresión y en la edad de presentación de la enfermedad. El diagnóstico precoz permite detectar las posibles patologías asociadas en otros órganos como las neurológicas, que son las que determinarán el pronóstico de la enfermedad. Por su

posible comienzo neonatal deberá ser considerada en el diagnóstico diferencial de lesiones dérmicas vesiculoeritematosas del recién nacido.

Palabras clave: gen NEMO; *incontinencia pigmenti*; neonato; síndromes neurocutáneos.

ABSTRACT

Incontinencia pigmenti is a neurocutaneous syndrome having x-linked dominant inheritance, with a variable involvement of tissues derived from the neuroectoderm and mesoderm. The most common clinical manifestations are cutaneous. Other alterations may be associated, these appearing in the following order of frequency: dental (in more than 80%), central nervous system (30%-50%), ocular (35%) and bone.

We present the case of a female neonate, with skin lesions in the immediate neonatal period that evolved in the first months of life over the characteristic stages: erythematovesicular, verrucous and pigmentary. There was no family background of the disease, but the final diagnosis was made by the genetic study of the patient and her mother, that showed the deletion of exons 4 to 10 of NEMO gene in both cases and with the histopathological study of the skin biopsy.

Correspondencia: Pedro Alonso López. C/ Laguna, 20 3º C. 47193 La Cistérniga (Valladolid).

Correo electrónico: pedmete2@hotmail.com

Recibido: octubre 2005. *Aceptado:* noviembre 2005

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

There is a significant variability of the expression grade and in presentation age of the disease. Early diagnosis makes it possible to detect possible associated diseases in other organs such as neurological, that are those that will determine the disease prognosis. Due to its possible neonatal onset, it should be considered in the differential diagnosis of vesicle erythematous skin lesions of the newborn.

Key words: NEMO gene; *incontinencia pigmenti*; neonate; neurocutaneous syndromes.

INTRODUCCIÓN

La *incontinencia Pigmenti (IP)* es una enfermedad descrita por primera vez por Garrod en 1906 pero, posteriormente, fue definida por Bloch, Sulzberger y cols. en función de sus características clínicas e histopatológicas, llegándose a conocer como síndrome de Bloch-Sulzberger⁽¹⁾. Es una enfermedad bastante rara (en torno a 700 casos publicados en todo el mundo), de etiología genética, con expresión variable en los tejidos derivados del neuroectodermo y del mesodermo. Las lesiones cutáneas aparecerán en todos los pacientes afectados de IP, evolucionando a lo largo de 3 estadios: 1º eritematobullososo, 2º verrucoliquenoide y 3º pigmentario o terminal, los cuales pueden coexistir. Las lesiones hiperpigmentadas aparecen en zonas diferentes a donde se encontraban las lesiones previas (lo que descarta la pigmentación postinflamatoria). Por último, en algunos casos se observa un 4º estadio, que en numerosas ocasiones pasa desapercibido, en forma de lesiones hipopigmentadas, atróficas, alopecia cicatricial y alteraciones en las uñas. Estas lesiones cutáneas son benignas mientras que las asociadas en otros órganos (SNC, ojos, etc.) determinan el pronóstico de la enfermedad.

Con este artículo se pretende exponer un caso diagnosticado en período neonatal y realizar una revisión más o menos amplia acerca de los últimos conocimientos existentes sobre la genética de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Recién nacida, hija de padres jóvenes, primera de la serie. No se recogen antecedentes familiares relacionables con el caso en estudio. Embarazo bajo control médico que cursa



Figura 1. Fotografía de las lesiones de la niña en los primeros días de vida (correspondientes al primer estadio).

con diabetes gestacional; se realiza amniocentesis (46XX), descartando aneuploidias. Parto por cesárea a las 39 semanas de gestación por falta de progresión. Test de Apgar 9/10 al minuto y 5 minutos de vida, respectivamente, gluemias en período neonatal inmediato dentro de la normalidad y somatometría adecuada para su edad de gestación (peso, 2.670 g, Pc 10-25).

Al nacimiento presenta lesiones cutáneas de tipo eritematovesiculososo de 2-3 mm de diámetro, distribuidas por tronco y extremidades, respetando cara, cuero cabelludo, mucosas, palmas y plantas (Fig. 1). No se observan signos inflamatorios locales y la niña se encuentra asintomática; resto de la exploración física, normal.

Para llegar al diagnóstico, se le practicaron una serie de exploraciones complementarias entre las que destacan: eosinofilia del 14,4% en el sistemático de sangre al ingreso, proteína C reactiva de 4,5 mg/dL e IgM total de 16 mg/dL; cultivos bacteriano y vírico de las lesiones (herpes simple y citomegalovirus), negativos; radiografía de tórax, ecografía cerebral transfontanelar y estudio oftalmológico compatibles con la normalidad.

La paciente permanece ingresada en nuestro Servicio durante 5 días y recibe tratamiento con sulfato de Zinc y ácido fusídico tópicos, no presentando diseminación de las lesiones pero tampoco se evidencia mejoría de las mismas, permaneciendo estable en todo momento sin asociar ninguna otra sintomatología.

En las consultas de seguimiento realizadas, se observa la siguiente evolución de las lesiones cutáneas: al mes de



Figuras 2 y 3. Fotografías de las lesiones al mes de vida (segundo estadio).

vida presenta lesiones verrucosas, en forma de placas, con distribución lineal por las extremidades y asocia zonas de pigmentación (Figs. 2 y 3); a los 6 meses ya han desaparecido las lesiones verrucosas casi en su totalidad y predominan las lesiones hiperpigmentadas, localizadas sobre todo en los laterales de la región toracoabdominal y extremidades inferiores, distribuidas de forma irregular tipo "pintura china" o "salpicadura" (Fig. 4). Ante la evolución característica de las lesiones se realiza biopsia cutánea a los 2 meses de vida, que muestra un infiltrado inflamatorio dérmico, con marcada exocitosis y espongiosis eosinofílica, acantosis irregular e incremento de melanófagos en dermis papilar; se completa el estudio con inmunofluorescencia, que fue negativa. Se solicita estudio genético, tanto de la niña como de su madre, para obtener un diagnóstico de certeza y realizar un adecuado asesoramiento genético, el cual muestra en la paciente la delección de los exones 4 a 10 del gen NEMO en heterocigosis, obteniéndose el diagnóstico definitivo de IP; además, se observa que la madre es portadora de dicha mutación y presenta un patrón de inactivación preferencial de un cromosoma X. Como conclusión, tanto la madre como la hija poseen un riesgo del 50% de transmitir dicha mutación a su descendencia.

DISCUSIÓN

La IP es una enfermedad genética que afecta a la piel pero que, debido a su origen neuroectodérmico y a su heren-

cia ligada al cromosoma X, pueden verse afectados otros muchos órganos, que son los que van a determinar el pronóstico de la enfermedad en cada caso. La afectación, tanto del SNC como la ocular, en el primer año de vida, ensombrecerán severamente el pronóstico de estos pacientes. Su detección precoz, por tanto, es importante, ya que hoy en día todavía no existe un tratamiento etiológico, debiéndose realizar un tratamiento sintomático de las diferentes alteraciones.

Las complicaciones neurológicas aparecen en el 30-50% de los casos⁽¹⁾ y consisten en: retraso mental, crisis convulsivas, parálisis espástica, microcefalia, malformaciones cerebrales y ataxia cerebelosa. Por regla general, estos pacientes presentan un cuadro de encefalopatía aguda en época neonatal que cursa con crisis convulsivas de repetición. Las lesiones cutáneas del cuero cabelludo asocian con frecuencia lesiones cerebrales subyacentes.

Los ojos pueden mostrar todo tipo de alteraciones: microftalmía, papilitis, retinopatía, deformidad de los párpados..., su frecuente asociación con la afectación del SNC y su posible aparición en el primer año de vida obligan a realizar controles oftalmológicos precoces.

La dentición en estos niños presenta frecuentemente hipodoncia o anodoncia (en torno al 43%), retraso en su erupción, deformidades constitucionales (dientes cónicos) y alteraciones del esmalte, siendo ésta la afectación extracutánea más frecuente. Se afectan tanto los dientes temporales como los permanentes y el tratamiento odontológico



Figura 4. Fotografía de las lesiones a los 6 meses (tercer estadio).

con ortesis sólo estará indicado en aquellos casos en los que la falta de múltiples piezas dentarias conlleve una pérdida de la dimensión vertical de los mismos⁽²⁾.

Otra alteración característica de estos enfermos son los tumores queratósicos periungueales, que aparecen entre la pubertad y la 3ª década de la vida, localizándose sobre todo en los dedos de los pies; pueden evolucionar hacia la regresión espontánea o a veces hacia un crecimiento continuo con dolor, distrofia ungueal y destrucción ósea de la falange distal (a pesar de su histología benigna precisan, en estos casos, ser extirpados).

En el diagnóstico diferencial de la presentación neonatal, como es este caso, se consideran el impétigo ampolloso o estafilocócico, el herpes neonatal, la epidermolísis bullosa hereditaria, la infección vírica por herpes simple o citomegalovirus y la *incontinencia pigmenti*.

La etiología genética de la enfermedad se conoce desde hace años por su herencia dominante ligada al cromosoma X, de tal forma que sólo la padecen las mujeres (los varones afectados mueren intrauterinamente); los únicos casos de varones publicados son portadores del síndrome de Klinefelter; la mayor parte de las mutaciones *de novo* del gen NEMO se producen en las células germinales masculinas⁽³⁾.

En 1999 se identificó en el cromosoma X el gen NEMO, el cual codificaba una proteína del ciclo celular (NEMO = nuclear factor kB essential modulator) cuyo déficit resultaba en la IP; en los casos familiares, el locus del gen se localizaba en Xq28, mientras que en los casos esporádicos se detectaron otros loci: Xp11 y Xp21. Este gen NEMO, también conocido como IKK γ (*γ* subunit of the inhibitor kB kinase), es el punto de convergencia de numerosos caminos de activación del NF-kB (*nuclear factor kB*) y la delección de los exones 4 a 10 aparece en más del 80% de los casos de IP⁽⁴⁾; hecho

que ofrece la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal.

El complejo IKK está formado por dos subunidades catalíticas (IKK α e IKK β) y una subunidad reguladora (IKK γ /NEMO); en un estudio de las diferentes biopsias cutáneas en pacientes afectados de IP, se observó cómo la expresión celular de las moléculas IKK α y β era normal pero se veía afectada la expresión de IKK γ /NEMO⁽³⁾.

Se piensa que las manifestaciones de la enfermedad son la expresión del gen alterado en el tejido afecto (mosaicismo funcional), de ahí la gran variabilidad clínica de la enfermedad incluso dentro de una misma familia⁽⁵⁾. En nuestro caso, la madre porta la misma delección que la hija pero ha pasado desapercibida hasta el nacimiento de su hija; la base fisiopatológica es la inactivación al azar que se produce de uno de los cromosomas X en las primeras semanas de gestación en todas las células de los organismos de sexo femenino, con la consiguiente expansión clonal a lo largo de las diferentes líneas de desarrollo embriológico.

Este gen de la IP puede presentar otras mutaciones que se asocian a enfermedades⁽⁶⁾ como: la displasia ectodérmica anhidrótica (EDA) con ausencia de células sudoríparas, pelo escaso y ausencia de malformaciones dentarias; EDA-ID (+ inmunodeficiencia) el cual es un trastorno recesivo ligado a X que aparece sólo en varones con antecedentes familiares de IP e infecciones severas recurrentes; EDA-ID-OL (+ osteopetrosis y linfedema). Se cree que los fenotipos clínicos asociados a la IP y la EDA-ID podrían formar parte de una misma secuencia, en función del tipo de mutación que afecte al gen NEMO.

Para finalizar, es importante resaltar que la IP se considera una enfermedad genética, potencialmente grave, que obliga al seguimiento multidisciplinar precoz del paciente e impone el asesoramiento genético a la familia. Por tanto, el diagnóstico precoz de estos casos asienta en el reconocimiento de las lesiones cutáneas iniciales, y así contemplar la IP como parte del diagnóstico diferencial de los eritemas vesiculoampollosos neonatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Castroviejo I. Trastornos Neurocutáneos. *Neurología Pediátrica*; 21: 383-406.

2. Domínguez A, Aznar T, Cabrera E. Características generales y estomatológicas del síndrome de Bloch-Sulzberger. Revisión de la literatura y aportación de un caso clínico. *Medicina Oral* 2002; **7**: 293-7.
3. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. *Incontinentia pigmenti*: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; **4**(2): 169-87.
4. Steffann J, Raclin V, Smahi A, Woffendin H, Munich A, Kenwrick S, et al. A novel PCR approach for prenatal detection of the common NEMO rearrangement in *Incontinentia pigmenti*. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 384-8.
5. Rola M, Martius T, Melo MJ, Gomes R, Rozeira J, Sonto A. Incontinentia pigmentaria. *An Pediatr (Barc)* 2004; **60**(6): 601-2.
6. Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF- κ B activation. *Hum Mol Gen* 2004; **13**(16): 1763-1773.