

# Incontinentia Pigmenti: a propósito de un caso

## Incontinentia Pigmenti: a case report

N. Jurado Guano<sup>1</sup>, J. Català Mora<sup>2</sup>, M. Sunol Capella<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital El Bierzo. Ponferrada. León. <sup>2</sup>Servicio de Retina. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona.

**Correspondencia:**

Nancy Jurado Guano

E-mail: [nancy.jurado.g@gmail.com](mailto:nancy.jurado.g@gmail.com)

### Resumen

La *Incontinentia Pigmenti* es una rara enfermedad multisistémica con herencia ligada al X que afecta a estructuras ectodérmicas y cursa con clínica dermatológica, ocular, neurológica y dental muy variada. Frecuentemente es letal para los fetos varones, aunque determinados mosaicismos y cariotipos anormales pueden garantizarles su supervivencia. Aproximadamente el 35% de estos pacientes presentan manifestaciones oculares. Con este caso se pretende remarcar la importancia de un diagnóstico oportuno de la afectación oftalmológica ya que el adecuado seguimiento y tratamiento puede prevenir la pérdida visual grave en estos pacientes.

### Resum

La *Incontinentia Pigmenti* és una rara malaltia multisistèmica amb herència lligada al X que afecta estructures ectodèrmiques i cursa amb clínica dermatològica, ocular, neurològica i dental molt variada. Freqüentment és letal per als varons, encara que determinats mosaïcismes i cariotips anormals poden garantir la seva supervivència. Aproximadament el 35% d'aquests pacients presenten manifestacions ooculars. Amb aquest cas es pretén remarcar la importància d'un diagnòstic oportú de l'affecció oftalmològica ja que l'adequat seguiment i tractament pot prevenir la pèrdua visual greu en aquests pacients.

### Abstract

*Incontinentia Pigmenti* is a rare X-linked dominant multi-systemic disease which affects ectodermal structures with various dermatological, ocular, neurological and dental features. Frequently lethal for male fetus, there are mosaicism and abnormal karyotypes that provide mechanism for their survival. About 35% of patients develop some form of ocular abnormalities. This case shows the importance of an opportune diagnosis of the ophthalmologic affection. An adequate multidisciplinary follow-up and treatment will prevent severe visual impairment in these patients.

## Caso clínico

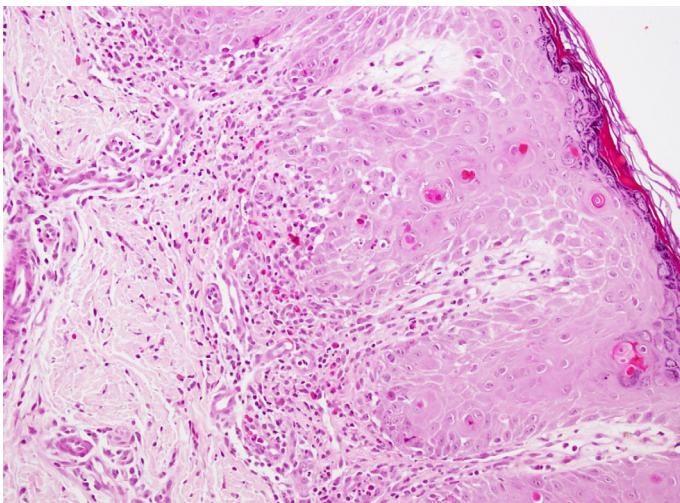
Se presenta el caso de una niña de 2 meses y medio de edad que, al nacimiento, presentó lesiones cutáneas, eritematosas, y vesiculares, con distribución lineal en extremidades. En sus antecedentes personales destaca el estancamiento ponderal intraútero. No tuvo

incidencias durante el parto o el periodo perinatal y ha tenido una buena ganancia ponderal y un desarrollo psicomotriz adecuado.

Entre sus antecedentes familiares destaca que su padre es positivo para HLA-B27 y fue diagnosticado de uveítis anterior aguda en una ocasión sin otras manifestaciones sistémicas, mientras que

su madre padece de deficiencia del factor V de Leyden y además entre sus gestaciones, tuvo un aborto a las 10 semanas previo al nacimiento de la paciente y un niño varón sano un año después de la niña del caso clínico.

Por las características de las lesiones cutáneas se realizó una biopsia de piel donde se evidenció epidermis hiperplásica con espongiosis focal y presencia de células disqueratóticas. La dermis mostró un componente inflamatorio con algunos mastocitos y abundantes eosinófilos principalmente en dermis superficial y



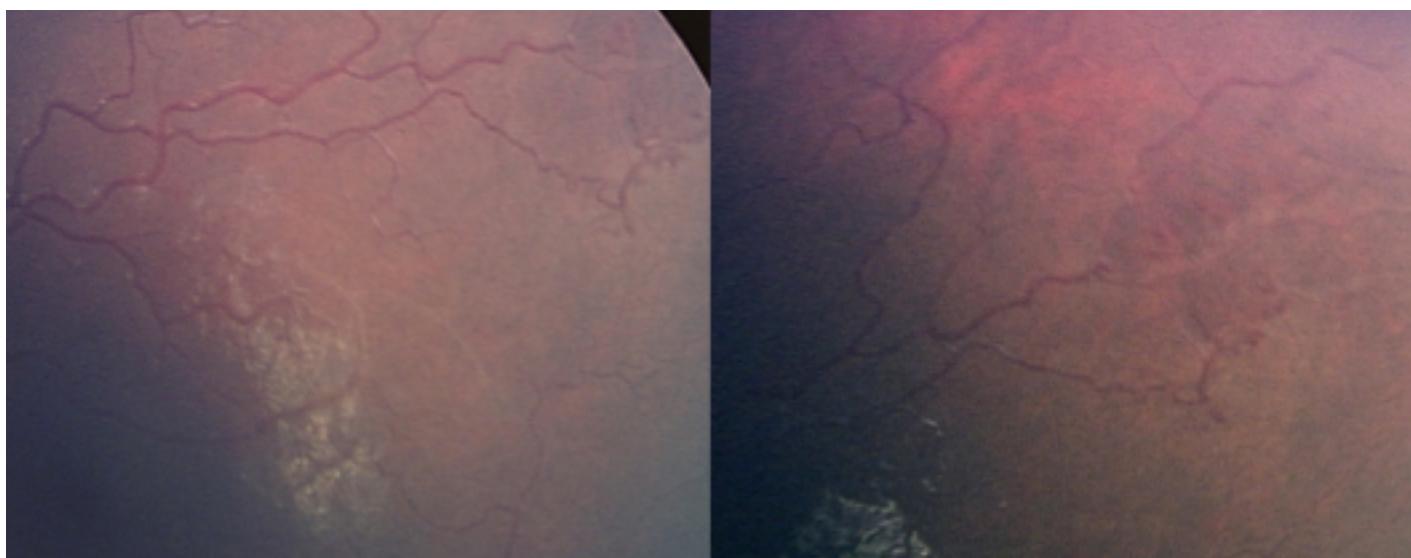
**Figura 1.** Epidermis con espongiosis y abundantes células disqueratóticas. Disminución de melanocitos en la basal epidérmica. Presencia de abundantes eosinófilos con exocitosis epidérmica.

media con presencia de exocitosis eosinofílica intraepidérmica. Los hallazgos histológicos fueron consistentes con la sospecha de *Incontinentia Pigmenti* (Figura 1).

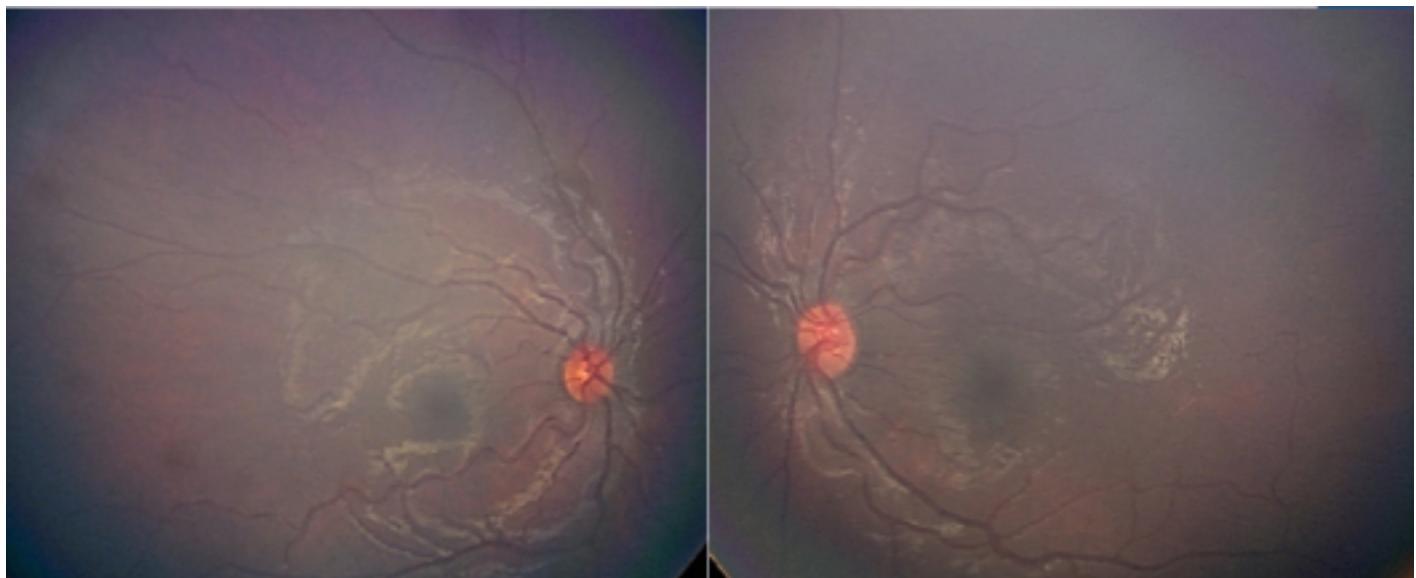
Para complementar el estudio se tomó muestras de ADN de la paciente en donde se encontró una delección de los exones 4 a 10 del gen NEMO con inactivación del cromosoma X que lleva la delección. El análisis genético de la madre resultó normal por lo que se concluyó que fue una mutación *de novo*.

La resonancia magnética craneal no detectó alteraciones patológicas mientras que en la valoración odontológica se encontró anodoncia y dientes en forma de cono. En la evaluación oftalmológica tanto las estructuras externas como la córnea y la cámara anterior fueron normales. La agudeza visual fue progresando adecuadamente, no se detectó estrabismo. La oftalmoscopia indirecta reveló mácula y nervios ópticos normales en ambos ojos, con leve tortuosidad vascular; la periferia no mostraba alteraciones durante el seguimiento periódico hasta la última revisión (4 años de edad) en la que se detectaron anomalías vasculares que se confirmaron en el examen bajo anestesia general. Se observaron telangiectasias en zona temporal superior de periferia extrema del ojo izquierdo por lo que se procedió a realizar fotocoagulación laser diodo del área afectada (Figura 2 y Figura 3).

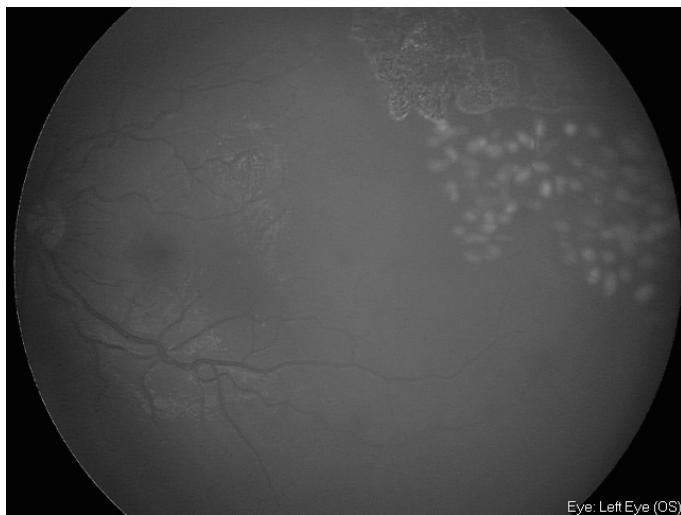
En el control del mes se observó cicatrización del área fotocoagulada y una telangiectasia aislada en el meridiano de las 3, por lo que se completó la terapia ablativa en la zona (Figura 4).



**Figura 2** Retinografía de polo posterior donde se puede apreciar tortuosidad vascular en ambos ojos.



**Figura 3.** Retinografía de ojo izquierdo donde se aprecia neovascularización en arcada temporal superior en forma de telangiectasias.



**Figura 4.** Retinografía de ojo izquierdo donde se observa cicatrices maduras y nuevas de fotocoagulación en periferia temporal.

## Discusión

La *Incontinencia Pigmenti* fue descrita por primera vez por Garrod en 1906 y se le dio el nombre de Síndrome Bloch-Sulzberger en los años 20. Es una rara enfermedad de herencia ligada al X que es mortal para los fetos varones pero excepcionalmente pueden sobrevivir gracias a tres vías de variación genética: mutación

hipomórfica, cariotipo anormal o mosaicismo. Se han reportado aproximadamente 800 casos en el mundo con una incidencia 1 de cada 50 000 RN/año<sup>1-6</sup>.

La alteración genética en esta enfermedad se encuentra en el gen NEMO (nuclear factor kappaB [NF- $\kappa$ B] essential modulator) localizado en Xq28 (OMIM 3000248). Está encargado del adecuado funcionamiento de la vía de señalización NF- $\kappa$ B, cuya mutación hace a las células más propensas a la apoptosis cuando son expuestas al TNF alfa. Además, activa a la eotaxina que es una quimioquina eosinofílica que produce su acumulación en y alrededor de los vasos lo que provoca oclusiones vasculares. Esta mutación se ha encontrado en el 85% de los pacientes con *Incontinentia Pigmenti*<sup>5,7-13</sup>.

Las manifestaciones más comunes son las dermatológicas y las odontológicas. Siendo las alteraciones neurológicas y oftalmológicas las más limitantes y de peor pronóstico para el paciente al estar fisiopatológicamente relacionadas. Se recomienda realizar una prueba de neuroimagen siempre que exista un hallazgo oftalmológico (Tabla 1)<sup>1,5,8,14-18</sup>.

Las manifestaciones oftalmológicas suelen ser asimétricas y pueden comprender un amplio espectro de patologías como catarata, microftalmos, hipoplasia de iris, atrofia del nervio óptico, nistagmus, estrabismo, uveítis. En el polo posterior se pueden

<b>Lesiones dermatológicas</b>	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4	Vesículas, pápulas o pústulas de distribución lineal sobre una base eritematosa Placas o pápulas hiperqueratósicas, lesiones verrucosas Lesiones lineales hiperpigmentadas que pueden acompañarse de atrofia Áreas de hipopigmentación y atrofia acompañada de alopecia
<b>Hallazgos odontológicos</b>	Retraso en la erupción dentaria Anodoncia parcial Dientes en forma de cono	
<b>Hallazgos neurológicos</b>	Crisis convulsivas Retraso en el d. psicomotor Hemiplejia Hemiparesia Microcefalia Espasticidad Retraso mental Hipoplasia cuerpo calloso	<i>Resonancia Magnética Cerebral:</i> Heterotopia neuronal Oclusiones vasculares Atrofia focal cerebral o cerebelosa

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de la *Incontinentia Pigmenti*.

encontrar lesiones como desestructuración de las capas internas de la retina, alteraciones en el epitelio pigmentario, hipoplasia foveal y desarrollo de la vasculatura retiniana, lo que conlleva complicaciones como isquemia retiniana con neovascularización, exudación, hemorragias, gliosis y desprendimiento tracional provocando una pérdida importante de visión en aproximadamente 20% de los pacientes afectos<sup>1,9,19-22</sup>.

Se ha descrito persistencia de la vasculatura fetal en un 14% de los pacientes con *Incontinentia Pigmenti*, lo que se explica fisiopatológicamente porque en estos pacientes la isquemia en las zonas periféricas de la retina empieza intrauterino, provocando así una elevación del VEGF intraocular lo que podría contribuir al mantenimiento de la vasculatura fetal o tener un efecto de hiporegulación de otros factores involucrados en su regresión<sup>9,20,23</sup>.

Entre los diagnósticos diferenciales debemos considerar la vitreoretinopatía exudativa familiar y la enfermedad de células falciformes; pero el más destacado es la retinopatía de la prematuridad por su similitud tanto en el estudio angiográfico como en su evolución<sup>8,22</sup>.

Se recomienda realizar seguimiento mensual desde el diagnóstico, cada 3 meses a partir del año de edad y cada 6 meses a partir de los 4 años. Esta enfermedad, al igual que la retinopatía de la prematuridad, puede mantenerse estable, involucionar espontáneamente o agravarse, por lo que su tratamiento con terapia fotoablativa se

recomienda en casos de progresión documentada de la neovascularización, progresión de la tracción vítreo o hemorragia vítreo en visitas sucesivas. Además se recomienda realizar angiografías para evaluar áreas de neovascularización y afectación macular que muchas veces no son evidentes en la fundoscopia<sup>6,8,9,19,22</sup>.

## Bibliografía

- Poziomczyk C, Kanaan J, Bringhenti L, Diffini F, Wiltgen C, Marcos G. Incontinentia Pigmenti. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):26-36.
- Kenrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenghalgh L. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1210-7.
- Fusco F, Fimiani G, Tadini G, Michele D, Ursini MV. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:264-7.
- Bilgili SG, Karadag AS, Karadag R, Akdeniz N, Bulut G, Calka O. Incontinentia pigmenti with ocular involvement: Two cases. *Genetic Counseling.* 2012;23(1):57-63.
- Landy SJ, Donnai D. Syndrome of the month: Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993;30:53-9.
- Yang Y, Guo Y, Ping Y, Zhou X, Li Y. Neonatal incontinentia pigmenti: Six cases and a literature review. *Exp Ther Med.* 2014;17:797-806.
- Conte MI, Pescatore A, Paciolla M, Esposito E, Miano MG, Lioi MB, et al. Insight into IKBKG/NEMO locus: Report of new mutations and complex genomic rearrangements leading to incontinentia pigmenti disease. *Human Mutation.* 2014;35(2):165-77.
- Emre S, Firat Y, Güngör S, Firat AK, Karincaoglu Y. Incontinentia pigmenti: a case report and literature review. *Turk J Pediatr.* 2009;51(2):190-4.

9. Chen C, Han I, Tian J, Muñoz B, Goldberg M. Extended follow – up of treated and untreated retinopathy in Incontinentia Pigmenti Analysis of peripheral vascular changes and incidence of retinal detachment; *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):542-8.
10. DeVetten G, Ells A. Fluorescein angiographic findings in a male infant with incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2007;11(5).
11. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:348-53.
12. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. International Incontinentia Pigmenti (IP) consortium. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-κB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature.* 2000;405(6785):466-72.
13. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013;8:25.
14. Mirowski GW, Caldemeyer KS. Incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):517-8.
15. Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in pre-proliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *Journal of AAPOS,* 2001;5(4):258-9.
16. Lee AG, Goldberg MF, Gillard JH, et al. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography, and spectroscopic imaging. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:573-80.
17. Sasaki, M. Incontinentia pigmenti. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu,* 1996;15:323-5.
18. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Martínez V. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. *Neurologia.* 2006;21:239-48.
19. Basilios J, Young M, Michaelis T, Hobbs R, Jenkins G, Hartnett E. Structural Abnormalities of the Inner Macula in Incontinentia Pigmenti. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(9):1067-72.
20. Fard A, Goldberg M. Persistence of Fetal Vasculature in the Eyes of Patients with Incontinentia Pigmenti. *Arch Ophthalmol.* 1998;116-9.
21. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1976;112:535-42.
22. Jouet M, Stewart H, Landy S, Yates J, Yong S L, Harris A, et al. Linkage analysis in 16 families with incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet.* 1997;5:168-70.
23. Nelson DL. NEMO, NFB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:282-8.