

**Incontinencia pigmentaria en gestante con recién nacido masculino normal*****Pigmentary incontinence in pregnant women with normal alenewborn***FÉLIX ABRAHAM SANTOYO RODRÍGUEZ, ROLANDO RONDON GARCÍA,  
ZAHILY HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, ONEIDA SABIÑÓN DUBOIS.

Policlínico Universitario Manuel Fajardo Rivero, La Habana, Cuba.

**Cómo citar este artículo:**Santoyo Rodríguez FA, Rondon García R, Hernández Hernández Z, Sabiñón Dubois O. Incontinencia pigmentaria en gestante con recién nacido masculino normal. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [citado ]; 15(2):60-64. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>**RESUMEN**

La incontinencia pigmentaria, también conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, es un síndrome neurocutáneo de herencia dominante ligada al cromosoma X, con una variable afectación de tejidos derivados del neuroectodermo y mesodermo: piel, faneras, ojos, sistema nervioso central y dientes. Los datos clínicos cutáneos típicos de esta enfermedad constan de cuatro estadios: vesiculoso, verrugoso, hiperpigmentado y atrófico. Se presenta un caso clínico de paciente gestante, la cual tenía claras manifestaciones cutáneas de la enfermedad sin manifestaciones extracutáneas. Esta publicación reviste importancia debido a lo infrecuente de esta enfermedad, lo adecuado del conocimiento del diagnóstico en gestantes, para un adecuado seguimiento de su gravidez; lo extraordinario de la sobrevivencia del feto varón después de las veinte semanas de gestación y porque no se encontró ningún estudio en embarazadas.

**Palabras clave:** incontinencia pigmenti; cromosoma X; gestante; genodermatosis; enfermedades hereditarias.

**ABSTRACT**

Incontinentia pigmenti, also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is an X-linked dominant neurocutaneous syndrome, which variably affects the tissues derived from the neuroectoderm and mesoderm including the skin, hair, nails, eyes, central nervous system and teeth. The typical skin symptoms of this condition consist of four stages: vesicular, verrucous, hyperpigmented and atrophic. This paper report one case of adult patient in the Manuel Fajardo's clinic, who had clear skin manifestations of the disease and so far no extracutaneous manifestations. This publication is important considering the rarity of this condition, the unusual fact of male fetus survival after the 20th week, the importance of knowing the diagnosis in pregnant women for a suitable tracing of his gravidity; and because we didn't find any study in women with this condition.

**Keywords:** Incontinentia pigmenti; X chromosome; pregnant woman; hereditary diseases.

**INTRODUCCIÓN**

La incontinencia pigmentaria (IP) es una enfermedad descrita por primera vez por Garrod en 1906 pero, posteriormente, fue definida por Bloch, Sulzberger y colaboradores, en función de sus características clínicas e histopatológicas, por lo que se llegó a conocer como síndrome de Bloch-Sulzberger. Tiene distribución mundial, pero su prevalencia es desconocida, existiendo aproximadamente 700 casos reportados desde 1987.<sup>(1)</sup> 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.<sup>(2,3)</sup> La causa de la incontinencia pigmenti es una mutación producida a nivel del gen NEMO/IKKg cuyo locus se encuentra en Xq28, siendo su patrón de herencia de tipo dominante ligada al cromosoma X.<sup>(1,3)</sup> NEMO codifica la subunidad reguladora del complejo I $\kappa$ B kinasa necesario para la activación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B). Dicho factor tiene, por un lado, la función de proteger a la célula contra la apoptosis (muerte celular programada) y, por otro, a través de diferentes pasos intracelulares, el NF $\kappa$ B penetra al núcleo celular y activa la transcripción de numerosos genes "blanco o diana" relacionados con el sistema inmune y la morfogénesis de la piel y el esqueleto. El 80% de los casos de IP son causados por mutaciones que implican una "pérdida de función" del gen NEMO (sobre todo las deleciones de los exones 4-10).<sup>(4)</sup>

La mutación genera una proteína NEMO severamente truncada que deja a las células susceptibles a señales proapoptóticas, activadas durante la embriogénesis que son la causa de las manifestaciones clínicas de la IP.<sup>(5)</sup>

Los hallazgos dermatológicos son los primeros en presentarse y se dividen en cuatro estadios: vesículas -generalmente perinatales-, lesiones verrugosas, hiperpigmentación que sigue un patrón característico, y

por último lesiones hipocrómicas atróficas o cicatrizales.

<sup>(4)</sup> Las alteraciones cutáneas pueden estar presentes en el momento del nacimiento o aparecer en los primeros 15 días de vida, con el tiempo, se van atenuando, llegando a desaparecer en la pubertad y fase adulta. La relación de afectados mujer/hombre es 20:1. Al presentar un patrón de herencia ligada al cromosoma X dominante, habitualmente es letal en varones (recuérdese la hemicigocidad del sexo masculino al tener un solo cromosoma X 46, XY). El gen implicado se encuentra localizado en la región Xq28.<sup>(1,6)</sup> Las manifestaciones son multisistémicas, comprometiendo la piel, faneras, dientes, sistema nervioso central y ocular.<sup>(2,3)</sup> Es una enfermedad genética, potencialmente grave, y a pesar de lo mencionado anteriormente, se han reportado más de 60 varones afectados. Su sobrevida se explicaría por uno de los siguientes tres mecanismos:

1. Concomitancia con un cariotipo 47, XXY: correspondiente a síndrome de Klinefelter. Se estima que este mecanismo presenta el 7% de los varones afectados.<sup>(7)</sup>
2. Mosaicismo somático: niveles bajos de mosaicismo: 46,XY/47,XXY demostrado solamente mediante la realización de FISH (Fluorescente In Situ Hybridization) en interfase usando sondas X e Y.<sup>(7)</sup>
3. Mutaciones hipomórficas que producen una forma leve de la condición (por ejemplo duplicaciones de un tracto de 7-citocina en el exon 10 del gen NEMO).<sup>(7)</sup>

La literatura consultada indica que solo el 33% de los varones afectados han sido viables, y en el 100% de ellos se han presentado algunas de estas condiciones, por lo resulta casi excepcional la presencia de gestantes con fetos varones viables después de las 20 semanas de gestación. Resultó sumamente interesante la sobrevida de este caso con 26 semanas y estudios de vitalidad del feto adecuado. Por lo anteriormente expuesto se decide publicar este caso con seguimiento posparto para otro futuro artículo.<sup>(8)</sup>

## ANTECEDENTES

La incontinencia pigmentaria es una genodermatosis de herencia dominante ligada al cromosoma X que afecta sobre todo a pacientes del sexo femenino, por lo general es mortal en el sexo masculino.<sup>(9)</sup>

Las lesiones cutáneas siguen las líneas de Blaschko, están presentes al nacimiento o poco después y muestran una semiología cutánea muy variada según el estadio en que se observe. Se manifiesta con vesículas, lesiones hiperpigmentadas o verrugosas. No afecta el rostro, las palmas y las plantas.<sup>(10)</sup> Si bien pueden aparecer sucesivamente, no todos los pacientes padecen todas las etapas y algunas lesiones pueden coexistir en un momento dado. El diagnóstico es clínico y debe complementarse con biopsia cutánea y con estudio genético.<sup>(11)</sup>

## PRESENTACION DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina, mestiza, de 20 años de edad, con antecedentes patológicos personales de Incontinencia pigmentaria diagnosticada a los cuatro años, con un

diagnóstico asociado a esto de Epilepsia con crisis esporádicas sin tratamiento específico, además de fiebre reumática tratada en la actualidad con penicilina benzatínica 1 bulbo (1 200 000) IM c/28 días.

En los antecedentes obstétricos destaca gestación anterior con otra pareja, con interrupción del producto del embarazo debida a malformaciones congénitas, en un feto del sexo masculino. A los once meses del embarazo anterior queda embarazada nuevamente con otra pareja sexual y fue captada con 10 sem de gestación, recibió consulta por genética a las 13 semanas donde se realizó US de marcadores, se clasificó como alto riesgo genético, con seguimiento cada 15 días. Presentó un embarazo marcado por crisis vagales, con hipotensión arterial y dolor bajo vientre que en ocasiones motivó ingresos hospitalarios recurrentes, con el objetivo de minimizar el riesgo de aborto y parto pretérmino. Al determinarse el sexo fetal masculino, las consultas por genética fueron más frecuentes hasta que recibió el alta del riesgo a las 28 sem. La paciente presenta lesiones dermatológicas específicas de la enfermedad que fueron más notables durante todo el trascurso de la gestación. (Figuras 1 y 2) El producto de la concepción nació a las 39,1 sem, con peso de 2980 gramos, sin afectaciones fetotípicas aparentes.



**Figura 1.** Lesiones lineales atróficas y alopécicas.



**Figura 2.** Estadio de atrofia/hipopigmentación.

## DISCUSION

La incontinencia pigmentaria (IP) es una genodermatosis rara (OMIM # 308300), dominante, ligada al cromosoma x. Se debe a una mutación en el gen NEMO (por sus siglas en inglés, NF-kappa-B essential modulator) y se caracteriza por alteraciones en los tejidos derivados del ectodermo: piel, dientes (hipodoncia, microdoncia, malformación), pelo (alopecia, adelgazamiento, opaco, quebradizo), uñas (hoyuelos, onicogriposis), retina (neovascularización periférica), sistema nervioso central (crisis convulsivas, retraso mental).<sup>(12)</sup> Se han reportado casos clínicos con neumopatía, alteraciones metabólicas y cardiopatías. La incidencia establecida de IP es de 0.6-0.7/1 000 000 de nacidos vivos, con una razón mujer:hombre de 20:1. El 20% de los casos tiene antecedente de algún familiar que padece la enfermedad.<sup>(13)</sup>

El estadio de hiperpigmentación puede estar presente entre el 90 y 98% de los pacientes con IP, se desarrolla en los primeros meses de vida y desaparece durante la adolescencia. Las lesiones son una distribución lineal de placas café-grisáceas, con atrofia y que incluso pueden aparecer en áreas donde los estadios 1 y 2 no se desarrollaron previamente. Figura 3.



**Figura 3.** Hiperpigmentación típica, siguiendo las líneas de Blaschko, que generalmente desaparecen en la adolescencia).

El estadio de atrofia/hipopigmentación aparece entre 30 y 75% de los pacientes con IP se ven afectados. Esta fase se desarrolla en la adolescencia, se mantiene en la edad adulta y puede ser permanente. Figura 4 Es posible que se vean áreas de hipopigmentación, atrofia y ausencia de anexos, principalmente en las extremidades.<sup>(13)</sup>

Los hallazgos en el estudio histopatológico varían de acuerdo con el estadio en que se tome la biopsia. En el primer estadio, la epidermis muestra espongiosis de moderada a severa, con exocitosis de eosinófilos y la formación de vesículas espongiformes que contienen en su mayoría eosinófilos y agregados de disqueratinocitos. En el segundo y tercer estadios la espongiosis está ausente. La hiperplasia epidérmica, con papilomatosis, células disqueratóticas y vacuolización de la capa basal corresponden al segundo estadio.



**Figura 4.** Estadio de atrofia/hipopigmentación.

La presencia de melanófagos y gránulos de pigmento melánico en la dermis son los hallazgos predominantes en el tercer estadio. El cuarto estadio muestra atrofia, disminución en el número de melanocitos, ausencia de anexos e hipocromía. La IP no requiere tratamiento.<sup>(14)</sup>

Es necesario descartar otros diagnósticos, en los que se incluye cualquier enfermedad ampollosa que se presente en el periodo neonatal: infección por herpes simple, dermatitis de contacto alérgica, liquen estriado, liquen plano lineal, psoriasis lineal, nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal y fitofotodermatitis.<sup>(15)</sup> No es necesario el uso de antibióticos tópicos ni sistémicos puesto que la enfermedad es autolimitada. El uso de esteroides tópicos ha mostrado que acelera la recuperación del estadio.<sup>(16)</sup> Es necesario descartar alteraciones extracutáneas para el tratamiento de otras anomalías que puedan acarrear mayor morbilidad al paciente.

En general, para pacientes del sexo femenino el pronóstico es bueno. Se describe la enfermedad como una serie de fases que se suceden una a otra, sin embargo, en la literatura se han reportado un par de casos de pacientes que cursaron las cuatro etapas y que, tras la aplicación de vacunas, desarrollaron nuevamente lesiones en los sitios antes afectados.<sup>(17)</sup>

### Criterios diagnósticos:

En ausencia de antecedente familiar se requiere un criterio mayor y un criterio menor para establecer el diagnóstico. Con antecedente de un familiar afectado, cualquier criterio (mayor o menor) es suficiente para establecer el diagnóstico:

### Criterios mayores:

- Exantema típico vesicular neonatal (eritema, vesículas, eosinofilia)
- Hiperpigmentación típica (especialmente en el tronco,

siguiendo las líneas de Blaschko, que desaparecen en la adolescencia)

- Lesiones lineales atróficas y alopecias

#### **Criterios menores:**

- Anomalías dentales
- Alopecia
- Anomalías ungulares
- Trastornos retinianos<sup>(18)</sup>

#### **CONCLUSIONES**

La incontinencia pigmentaria es una enfermedad genética cuyo reconocimiento temprano en la etapa neonatal

reviste gran importancia, ya que se presenta como otras enfermedades véscico-ampollares potencialmente graves. En este caso en particular las probabilidades de sobrevivencia del feto masculino eran bajas, si se toman en cuenta los antecedentes de interrupción anterior y las manifestaciones clínicas que fueron apareciendo, ya que tan solo un tercio de estos con más de 20 semanas de gestación llegan al término. Es de crucial importancia el asesoramiento genético a los progenitores sobre el riesgo de transmisión a su futura descendencia, así como el seguimiento multidisciplinario a largo plazo. También es esencial el soporte profesional y el apoyo de la familia por parte del pediatra, el genetista y el ginecologista.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. García Y, Castillo G. Incontinencia pigmenti en un recién nacido. Presentación de un caso. *Medisur [Internet]*. 2015 [citado 30 abril 2020]; 13 (4): 555-559. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2015000400013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000400013&lng=es)
2. Morelli J. Lesiones hiperpigmentadas. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Tratado de Pediatría*. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2006: 2681-2.
3. Matelzonas T, Ruvertoni M, Reyno S, Pinchak MC. Incontinentia pigmenti. Presentación neonatal: A propósito de un caso clínico. *Arch. Pediatr. Urug. [Internet]*. 2010 [citado 30 abril 2019]; 81(1): 23-29. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492010000100004&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492010000100004&lng=es)
4. Lapeere H, Boone B, De Schepper S, Verhaeghe E, Ongenaes K, Van Gell N, et al. Hipomelanosis e hipermelanosis. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Fitzpatrick dermatología en medicina General*. 7 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2015
5. Poziomczyk CS, Recuero JK, Brighenti L, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol [Internet]*. 2014 (citado 30 abril 2019); 89(1): 26-36. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962014000100026&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000100026&lng=en)
6. Swamy DKN, Arunagirinathan A, Krishnakumar R y Sangili S. Incontinentia pigmenti: a rare genodermatosis in a male child, *J Clin Diag Res [Internet]*. 2015 (citado 30 abril 2019); 9(2): SD06-SD8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378780/>
7. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet [Internet]*. 2001 (citado 30 abril 2019); 69 (6): 1210-1217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707612506>
8. Hull S, Arno G, Thomson P et al. Somatic mosaicism of a novel IKBKG mutation in a male patient with incontinentia pigmenti, *Am J Med Genet [Internet]*. 2015 (citado 25 abril 2019); 167(7): 1601-1604. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.37004>
9. Marques GF, Tonello CS, Sousa JMP. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare x-linked genodermatosis, *An Bras Dermatol [Internet]*. 2014 (citado 25 abril 2019); 89(3): 486-489. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962014000300486&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000300486&lng=en)
10. Rosenthal AC, Fölster-Holst R. Incontinentia pigmenti, *Der Hautarzt* 2016, 4 pp.
11. Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *CUTIS-NEW YORK [Internet]*. 2007; 79 (5): 355-362. Disponible en: <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/079050355.pdf>
12. Dupati A, Egbers RG, Helfrich YR. A case of incontinentia pigmenti reactivation after 12-month immunizations. *JAAD Case Reports [Internet]*. 2015 (citado 23 abril 2019); 1(6): 351-352. Disponible en: [https://www.jaadcasereports.org/article/S2352-5126\(15\)00138-1/fulltext](https://www.jaadcasereports.org/article/S2352-5126(15)00138-1/fulltext)
13. Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, et al. Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2016 (citado 25 abril 2019); 55 (2): 251-255. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962205047195>
14. Chan YC, Happle R, Giam YC. Whorled scarring alopecia: A rare phenomenon in incontinentia pigmenti?. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2003 (citado 23 abril 2019); 49: 929-931. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962203004742>
15. Donnai D. Incontinentia pigmenti (Chapter 130). En: Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC. (eds.). *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Wiley- Blackwell; 2014. p. 1725-31.

16. Kaya TI, Tursen U y Ikizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti, *Clin Exp Dermatol* 2016; 34(8): e611-3.
17. Kataguirí P, Martins FCR, Yamada V, Salomão G, Ribeiro R, Rehder JRCL. Manifestações clínicas e desafios diagnósticos na Síndrome de incontinentia pigmenti. *Rev Bras Oftalmol [Internet]*. 2015 (citado 23 abril 2019); 69 (6): 395-399. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72802010000600009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802010000600009&lng=en)
18. Buinauskienė J, Buinauskaitė E, Valiukevicienė S. Incontinentia pigmenti in neonates. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41 (6): 496-9.

---

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Contribución a la teoría:** Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

---

**Dirección para la correspondencia:** Dr. Félix Abraham Santoyo Rodríguez. Policlínico Universitario Manuel Fajardo Rivero, La Habana, Cuba

**Correo electrónico:** fsantoyo@infomed.sld.cu

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

