

CASO CLÍNICO

Incontinencia Pigmentaria: Una enfermedad genética rara que afecta la piel y más

Dra. Gladys Castillo Soto,* Dra. Carolina Narváez Álvarez,* Dra. Gabriela Pontón Ramon,* Dra. Rita Cabrera Vaca,* Dr. Santiago Palacios Álvarez**

* Médico Residente de Posgrado de Dermatología, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador. Médico de Posgrado Dermatología del Centro de la Piel "CEPI", Quito Ecuador.

** Médico Tratante de Dermatología del Centro de la Piel "CEPI", Quito Ecuador.

Correspondencia: cleito_castillo@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5648-4014>

Conflictos de interés: Ninguno declarado por los autores. Financiación: No se obtuvo financiación de ninguna fuente.

Palabras claves: cromosoma X, genética, incontinencia pigmentaria

Fecha de recepción: 11/07/2024
Fecha de aceptación: 28/10/2024

RESUMEN

La Incontinencia Pigmenti (IP) es una rara enfermedad genética ligada al cromosoma X que afecta principalmente a niñas, siendo en hombres una enfermedad mortal. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables en la piel, cabello, uñas, dientes y sistema nervioso central. Está asociada con mutaciones en el gen NEMO, que afectan la función del factor de transcripción NF-kappa-B. No existe una cura específica, y el tratamiento se centra en el manejo de los síntomas y complicaciones. Un diagnóstico temprano es crucial para un manejo adecuado.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmentaria, también conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, fue descrita por Garrod en 1906, y posteriormente definida por Bloch (1926) y Sulzberger (1928)¹ como una enfermedad genética rara que afecta principalmente a las mujeres.^{2,3} Se caracteriza por cambios en la pigmentación de la piel, problemas dentales, anomalías en el desarrollo de las uñas y el cabello, así como afectaciones oculares y neurológicas. Aunque es una enfermedad poco común, comprender sus síntomas y características es fundamental para un diagnóstico temprano, que inician en el nacimiento y evolucionan en 4 fases: vesiculoso-pustuloso, verrugoso, hiperpigmentación e hipopigmentación,⁴ que pueden superponerse o pasar desapercibidas.⁴

Se trata de una enfermedad causada por mutaciones en el gen IKBKG,⁴ también conocido como gen NEMO, que se encuentra en el cromosoma X. Debido a que es

una enfermedad ligada al cromosoma X, las mujeres son generalmente afectadas, mientras que los hombres son raramente afectados y pueden presentar síntomas más leves.⁵ La mutación genética afecta la producción y función de una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF) que juega un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de la piel y otros tejidos.^{2,4}

El diagnóstico de la incontinencia pigmentaria se basa principalmente en la evaluación clínica e histopatológica, siendo el estudio genético reservado para los casos inciertos.⁶

CASO CLÍNICO

Femenina de 2 años de edad que acude a control, con antecedentes patológicos personales de eritema tóxico neonatal y convulsiones al nacimiento.

Nacida por cesárea a término, peso adecuado para la edad gestacional. Madre de 35 años, sana. Embarazo bien controlado.

Acudió por primera vez a los 2 meses de edad, cuyos padres refieren que desde el nacimiento presenta lesiones en piel, caracterizadas por pápulas que luego evolucionan a vesículas, siguiendo un trayecto lineal, topografiadas en miembros inferiores y superiores. No presentó fiebre.

EXAMEN FÍSICO

Dermatosis localizada en cara interna de brazo izquierdo, muslos, piernas y planta de pie, caracterizada por lesiones vesiculosas eritematosas con líquido seroso, algunas denudadas, y pocas pápulas queratósicas siguiendo un trayecto lineal (Líneas de Blaschko) (figura 1a, 1b, 1c).

El examen neurológico fue normal y el resto del examen físico no mostró alteraciones. Se realizó biopsia de lesión de piel de pierna derecha, con resultado histopatológico en el que se evidenció: epidermis acantósica con hiperqueratosis y numerosas células disqueratósicas hacia el tercio superior del epitelio con formación de remolinos córneos adyacentes (figura 2).

EVOLUCIÓN

A los 2 años de edad (actualmente) acude a control en compañía de sus padres, en donde presenta solo una papula verrucosa de aproximadamente 2mm en tórax anterior izquierdo (figura 3).

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista dermatológico, las lesiones cutáneas características de la incontinencia pigmentaria



Figura 1 a,b,c: Lesiones vesiculosas eritematosas con líquido seroso, algunas denudadas, y pocas pápulas queratósicas siguiendo un trayecto lineal (Líneas de Blaschko)

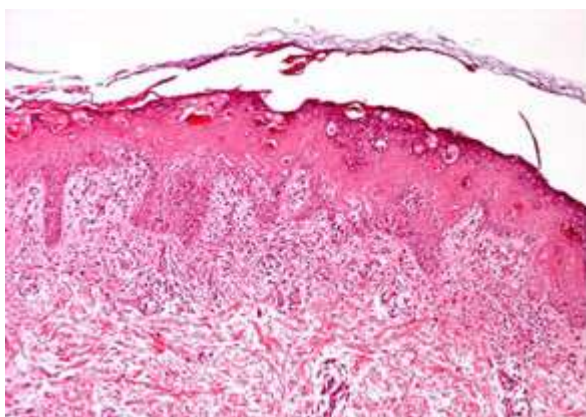


Figura 2: Epidermis acantósica con hiperqueratosis y numerosas células disqueratósicas hacia el tercio superior del epitelio con formación de remolinos córneos adyacentes.



Figura 3: Pápula verrucosa de aproximadamente 2mm en tórax anterior izquierdo.

suelen aparecer en etapas tempranas de la infancia y pueden evolucionar a lo largo del tiempo, lo que requiere una vigilancia constante y un enfoque terapéutico individualizado. Actualmente no existe cura para la incontinencia pigmentaria, por lo que el tratamiento se centra en el manejo de los síntomas y los cuidados de apoyo.^{5,7} El tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas específicos que experimente cada persona. Un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, incluidos dermatólogos, oftalmólogos, dentistas y neurólogos, pueden trabajar juntos para brindar atención integral.⁸ Nuestra paciente fue tratada por un equipo multidisciplinario debido a que al nacimiento presentó crisis convulsivas, y a los 2 meses de edad acudió a nuestro servicio por presentar lesiones cutáneas, las mismas que fueron tratadas con tópicos y acudió a los dos años a control con una muy buena evolución de sus lesiones.

El tratamiento de los problemas de la piel puede incluir el uso de cremas o ungüentos para reducir la irritación y mantener la piel hidratada.⁹ En algunos casos, puede ser necesaria una intervención quirúrgica para tratar efectos cosméticos o corregir anomalías dentales. Los problemas oculares pueden requerir gafas o lentes de contacto, cirugía de cataratas o tratamiento de otras complicaciones oculares específicas.^{10,11} Para los trastornos neurológicos, el tratamiento puede incluir terapia física y ocupacional, así como medicamentos antiepilépticos para controlar las convulsiones.¹⁰

Es importante que los pacientes con intolerancia a los pigmentos reciban un seguimiento médico periódico para controlar la progresión de la enfermedad y tratar cualquier posible complicación.

CONSENTIMIENTO

Consentimiento informado por parte del representante de la paciente para la publicación de los datos y fotos.

CONCLUSIÓN

La incontinencia pigmentaria es una enfermedad rara que plantea desafíos tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. Debido a su naturaleza ge-

nética, la asesoría genética y el apoyo psicológico son componentes importantes en el manejo de esta enfermedad. Los pacientes y sus familias pueden beneficiarse de la educación sobre la enfermedad, el acceso a grupos de apoyo y la conexión con organizaciones especializadas.

Aunque la incontinencia pigmentaria puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los afectados, es importante destacar que los síntomas suelen mejorar con el tiempo. Con el apoyo adecuado y un manejo integral de los síntomas, muchas personas con incontinencia pigmentaria pueden llevar una vida plena y satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Sabido Toledo, Lisbeth, Martínez García, Gretter, & Luna Ceballos, Elsa Juana. (2021). Incontinencia pigmentaria. Presentación de un caso. *Revista Médica Electrónica*, 43(4), 1099-1107. Epub 31 de agosto de 2021. Recuperado en 11 de julio de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000401099&lng=es&tlng=es.
2. Morice-Picard F. Incontinencia pigmentaria. *EMC-Dermatología* 2022;56(2):1-6 (Artículo E-98-260-A-10).
3. Prieto Cuesta ED, Prieto Cuesta EB, Prieto Cuesta CD, Brito Montalvo GS, León Ricarte IR, Reinoso Mendoza GA. Síndrome de Bloch-Sulzberger: a propósito de un caso. *RevMICG [Internet]*. 17 de mayo de 2023 [citado 4 de noviembre de 2023];3(5):59-63. Disponible en: <https://revistaclinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/117>.
4. Poziomczyk CS, et.al. Incontinentia pigmenti. *Un Bras Dermatol.* 2014 Jan-Feb;89(1):26-36. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142584. PMID: 24626645; PMCID: PMC3938351.
5. Yadlapati S, Tripathy K. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome) [Updated 2023 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578194/>.
6. Robaina Castellanos G., et.al. Diagnóstico clínico de la incontinencia pigmentaria en dos neonatos con lesiones cutáneas vesículo-pustulosas. *Rev Cubana Pediatr* vol.93 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2021 Epub 01-Mar-2021.

7. Smahi, A., Courtois, G., Rabia, S. H., Döffinger, R., Bodemer, C., Munnich, A., ... & Israël, A. (2002). The NF- κ B signalling pathway in human diseases: From incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Human Molecular Genetics*, 11(20), 2371–2375.
8. Hadj-Rabia, S., Froidevaux, D., Bodak, N., Hamel-Teillac, D., Smahi, A., Touil, Y., ... & de Prost, Y. (2003). Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Archives of Dermatology*, 139(9), 1163–1170.
9. How KN, Leong HJY, Pramono ZAD, Leong KF, Lai ZW and Yap WH. Uncovering incontinentia pigmenti: From DNA sequence to pathophysiology. *Front. Pediatrics*. Sec. Genetics of Common and Rare Diseases. 6 septiembre 2022. Volume 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.900606>. doi: 10.3389/fped.2022.900606.
10. Carol Greene-Roethke. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *Journal of Pediatric Health Care*. November/December 2017. Volume 31, Number 6.
11. Blake Elizabeth Brooks, MD, St. et,al. Recrudescence of incontinentia pigmenti presenting as a paraneoplastic syndrome: A natural experiment of NF- κ B blockade in an inflammatory malignancy. *JAAD Case Reports*, October 2023; 40:115–6.

CASE REPORT

Incontinentia pigmenti: A rare genetic disease that affects the skin and more

Dra. Gladys Castillo Soto,* Dra. Carolina Narváez Álvarez,* Dra. Gabriela Pontón Ramon,* Dra. Rita Cabrera Vaca,* Dr. Santiago Palacios Álvarez**

* *Dermatology Resident, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador. Postgraduate Dermatology Physician at Centro de la Piel "CEPI," Quito, Ecuador.*

** *Attending Dermatologist at Centro de la Piel "CEPI," Quito, Ecuador.*

Correspondence: cleito_castillo@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5648-4014>

Conflicts of Interest: None declared by the authors. Funding: No funding obtained from any source.

Keywords: X chromosome, genetics, incontinentia pigmenti

Date of receipt: 11/07/2024
Date of acceptance: 28/10/2024

ABSTRACT

Incontinentia Pigmenti (IP) is a rare X-linked genetic disorder primarily affecting girls, while it is typically lethal in males. The disease is characterized by variable clinical manifestations affecting the skin, hair, nails, teeth, and central nervous system. It is associated with mutations in the NEMO gene, which impact the function of the NF-kappa-B transcription factor. There is no specific cure, and treatment focuses on symptom and complication management. Early diagnosis is crucial for proper management.

INTRODUCTION

Incontinentia pigmenti, also known as Bloch-Sulzberger syndrome, was first described by Garrod in 1906 and later defined by Bloch (1926) and Sulzberger (1928)¹ as a rare genetic disorder that primarily affects females.^{2,3} It is characterized by changes in skin pigmentation, dental issues, nail and hair development abnormalities, as well as ocular and neurological involvement. Although this is an uncommon disease, understanding its symptoms and characteristics is crucial for early diagnosis, which begins at birth and progresses through four stages: vesiculopustular, verrucous, hyperpigmentation, and hypopigmentation phases.⁴ These phases can overlap or go unnoticed.

The disease is caused by mutations in the IKBKG gene,⁴ also known as the NEMO gene, located on the X chromosome. Because it is an X-linked condition, it typically affects females, while males are rarely affected and may present with milder symptoms.⁵ The genetic mutation impacts the production and function of a

protein called tumor necrosis factor (TNF), which plays a crucial role in the development and maintenance of skin and other tissues.^{2,4}

Diagnosis of incontinentia pigmenti is primarily based on clinical and histopathological evaluation, with genetic testing reserved for uncertain cases.⁵

CASE REPORT

A 2-year-old female presented for a routine check-up, with a personal history of neonatal toxic erythema and seizures at birth. She was born at term via cesarean section, with appropriate weight for gestational age. The mother, a healthy 35-year-old, reported a well-monitored pregnancy.

The patient first presented at 2 months old, with the parents reporting that since birth, she had skin lesions

characterized by papules that later evolved into vesicles following a linear pattern on her upper and lower limbs. She had no fever.

Physical examination revealed localized dermatosis on the inner side of the left arm, thighs, legs, and the sole of the foot, characterized by erythematous vesicular lesions containing serous fluid, some of which were denuded, along with a few keratotic papules arranged in a linear pattern (Blaschko's lines) (Figure 1a, 1b, 1c).

Neurological examination was normal, and the rest of the physical examination showed no abnormalities. A skin lesion biopsy was performed on the right leg, with histopathological results revealing: acanthotic epidermis with hyperkeratosis and numerous dyskeratotic cells in the upper third of the epithelium with adjacent horn swirl formation (Figure 2).

PROGRESSION

At the age of 2 (current age), the patient returned for a follow-up visit accompanied by her parents, showing only a single verrucous papule approximately 2mm in diameter on the left anterior thorax (Figure 3).

DISCUSSION

From a dermatological perspective, the characteristic skin lesions of incontinentia pigmenti typically manifest in early childhood and may progress over time, necessitating continuous monitoring and an individualized therapeutic approach. There is currently no cure for incontinentia pigmenti, so treatment focuses on symptom management and supportive care.^{5,7} Treatment options vary depending on the specific symptoms each person experiences. A multidisciplinary



Figure 1 a,b,c: Erythematous vesicular lesions with serous fluid, some denuded, and a few keratotic papules following a linear pattern (Blaschko's lines).

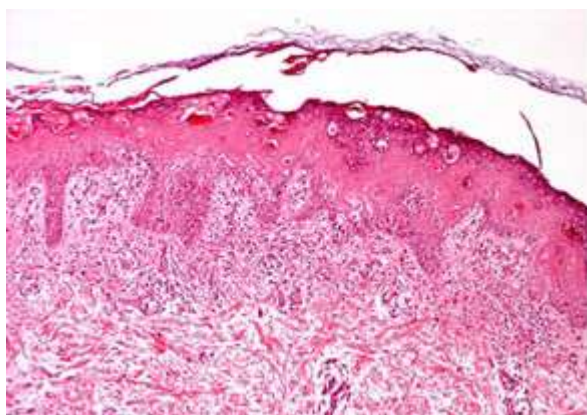


Figure 2. Acanthotic epidermis with hyperkeratosis and numerous dyskeratotic cells in the upper third of the epithelium, with adjacent horn swirl formation.



Figure 3: Verrucous papule approximately 2mm on the left anterior thorax.

healthcare team, including dermatologists, ophthalmologists, dentists, and neurologists, can work together to provide comprehensive.⁸ Our patient was managed by a multidisciplinary team due to the occurrence of seizure episodes at birth and presented at two months old to our clinic with skin lesions. These lesions were treated with topical agents, and at the two-year follow-up, her skin condition showed significant improvement.

Treatment for skin issues may include the use of creams or ointments to reduce irritation and keep the skin hydrated.⁹ In some cases, surgery may be necessary to address cosmetic effects or correct dental anomalies. Eye problems may require glasses or contact lenses, cataract surgery, or treatment for specific eye-related complications.^{10,11} For neurological disorders, treatment may involve physical and occupational therapy, as well as antiepileptic medications to control seizures.¹⁰

FOLLOW-UP

It is essential for patients with pigmentary incontinence to receive regular medical follow-ups to monitor disease progression and address any potential complications.

CONSENT

Informed consent was obtained from the patient's representative for the publication of data and images.

CONCLUSION

Incontinentia pigmenti is a rare disease that presents challenges for both patients and healthcare professionals. Due to its genetic nature, genetic counseling and psychological support are important aspects of managing this condition. Patients and their families can benefit from education about the disease, access to support groups, and connection with specialized organizations.

While incontinentia pigmenti can significantly impact the quality of life, it is essential to note that symptoms often improve over time. With appropriate support and comprehensive symptom management, many individuals with incontinentia pigmenti can lead fulfilling and satisfying lives.

REFERENCIAS

1. Sabido Toledo, Lisbeth, Martínez García, Gretter, & Luna Ceballos, Elsa Juana. (2021). Incontinentia pigmentaria. Presentación de un caso. *Revista Médica Electrónica*, 43(4), 1099-1107. Epub 31 de agosto de 2021. Recuperado en 11 de julio de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000401099&lng=es&tlng=es.
2. Morice-Picard F. Incontinentia pigmentaria. *EMC-Dermatología* 2022;56(2):1-6 (Artículo E-98-260-A-10).
3. Prieto Cuesta ED, Prieto Cuesta EB, Prieto Cuesta CD, Brito Montalvo GS, León Ricaurte IR, Reinoso Mendoza GA. Síndrome de Bloch-Sulzberger: a propósito de un caso. *RevMICG [Internet]*. 17 de mayo de 2023 [citado 4 de noviembre de 2023];3(5):59-63. Disponible en: <https://revista-clinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/117>.
4. Poziomczyk CS, et.al. Incontinentia pigmenti. *Un Bras Dermatol*. 2014 Jan-Feb;89(1):26-36. doi: 10.1590/abd1806-4841.2014.2584. PMID: 24626645; PMCID: PMC3938351.
5. Yadlapati S, Tripathy K. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome) [Updated 2023 Feb 22]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578194/>.
6. Robaina Castellanos G., et.al. Diagnóstico clínico de la incontinentia pigmentaria en dos neonatos con lesiones cutáneas vesículo-pustulosas. *Rev Cubana Pediatr* vol.93 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2021 Epub 01-Mar-2021.
7. Smahi, A., Courtois, G., Rabia, S. H., Döfninger, R., Bodemer, C., Munnich, A., ... & Israël, A. (2002). The NF-κB signalling pathway in human diseases: From incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Human Molecular Genetics*, 11(20), 2371-2375.
8. Hadj-Rabia, S., Froidevaux, D., Bodak, N., Hamel-Teillac, D., Smahi, A., Touil, Y., ... & de Prost, Y. (2003). Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Archives of Dermatology*, 139(9), 1163-1170.

9. How KN, Leong HJY, Pramono ZAD, Leong KF, Lai ZW and Yap WH. Uncovering incontinentia pigmenti: From DNA sequence to pathophysiology. *Front. Pediatr. Sec. Genetics of Common and Rare Diseases*. 6 septiembre 2022. Volume 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.900606>. doi: 10.3389/fped.2022.900606.
10. Carol Greene-Roethke. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *Journal of Pediatric Health Care*. November/December 2017. Volume 31, Number 6.
11. Blake Elizabeth Brooks, MD, St. et,al. Recrudescence of incontinentia pigmenti presenting as a paraneoplastic syndrome: A natural experiment of NF- κ B blockade in an inflammatory malignancy. *JAAD Case Reports*, October 2023; 40:115-6.