



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Actualización en el diagnóstico y manejo de la incontinencia pigmenti

RF - Diagnosis and Management of Incontinentia Pigmenti: An Update

J.J. Vega-Castillo^{a,*} y A. Martín-Santiago^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España



PALABRAS CLAVE

Genodermatosis;
Diagnóstico;
Manejo;
Secuelas

KEYWORDS

Genodermatosis;
Diagnosis;
Management;
Sequelae

La incontinentia pigmenti (IP) es una enfermedad multisistémica incluida dentro de las displasias ectodérmicas, de herencia dominante ligada al X, aunque hasta un 75% de los casos se producen de novo. Dado el patrón de herencia, es un cuadro que afecta mayoritariamente a niñas, pues la mutación en varones suele ser letal intraútero. Para conocer la historia natural de la enfermedad y entender su manejo, es preciso conocer dos procesos, el primero es que la mutación

patogénica, que tiene lugar en el gen *IKBKG* (antes *NEMO*), aumenta la sensibilidad celular a los mediadores de la apoptosis, y el segundo, que desde la fase intrauterina se produce un fenómeno progresivo de inactivación selectiva del cromosoma X mutado (no aleatoria como en el fenómeno de Lyon) que termina con la inactivación del 100% de los cromosomas X mutados en edades tempranas normalmente. El hecho de que en el momento del diagnóstico desconozcamos en qué fase del proceso de inactivación del cromosoma X se encuentra la paciente (y por tanto cuántas células vulnerables persisten) explica la variabilidad genotípico-fenotípica observada. Se ha postulado que el estrés del parto, la colonización microbiana de la piel y el tracto digestivo al nacimiento, u otros factores, podrían actuar como inductores de la liberación de mediadores pro-apoptóticos que afectarían a estas células vulnerables, traducándose en la clínica neonatal, con las habituales lesiones cutáneas, de gran valor diagnóstico. Con menor frecuencia que las lesiones dermatológicas pero mayor importancia, por la gravedad de las posibles secuelas, tiene lugar una afectación ocular o neurológica, que en ocasiones está ya presente en el periodo neonatal. Resulta, por tanto, esencial reconocer lo antes posible los hallazgos propios de la enfermedad para establecer tratamientos tempranos con los que prevenir secuelas graves (ceguera, parálisis, déficits cognitivos y otros)^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorvegcas@gmail.com (J.J. Vega-Castillo).

Tabla 1 Actualización de criterios diagnósticos propuesta por Bodemer et al

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> - Erupción neonatal eritematovesiculosa con distribución blaschkoide (estadio 1) - Pápulas o placas verrucosas con distribución blaschkoide (estadio 2) - Hiperpigmentación típica que se desvanece en la adolescencia con distribución blaschkoide (estadio 3) - Lesiones lineares atróficas con pérdida de anejos cutáneos en extremidades con distribución blaschkoide o alopecia cicatricial en vértex (estadios 3 y 4) - Anomalías dentarias: agenesia dentaria (hipodontia u oligodontia), anomalías morfológicas (incisivos en clavija, dientes cónicos, alteración del patrón de las cúspides molares) y erupción tardía - Reordenamiento común del gen <i>IKBKG</i> (delección de exones del 4 al 10) 	<ul style="list-style-type: none"> - Eosinofilia (estadio 1 cutáneo) - Pelo: alopecia o pelo lanoso - Uñas: depresiones punctatas, onicogriposis - Afectación mamaria (hipoplasia, asimetría, hipogalactia) y/o afectación del pezón (pezón invertido, pezones supernumerarios, dificultad para amamantar) - Histología característica (lesiones cutáneas) - Retina: neovascularización periférica

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se revisan los criterios diagnósticos de la enfermedad y se propone una estrategia de manejo de pacientes con IP. Las recomendaciones son fruto de un consenso entre expertos en IP a nivel europeo³. En lo relativo a los criterios diagnósticos, desde la descripción de la entidad por Bloch y Sulzberger, hace casi un siglo, se han revisado en dos ocasiones, una en 1993 por Landy y Donnai⁴ y otra en 2013, por Minić et al.⁵, siendo esta última la tercera. El creciente número de publicaciones sobre IP, con el consiguiente mayor conocimiento de la enfermedad a nivel clínico y genético, han justificado estas sucesivas actualizaciones. Desde 2013, el diagnóstico de la IP se basa en la presencia de una serie de hallazgos clínicos, clasificados como criterios mayores y menores, el estudio genético y la presencia de familiares con la enfermedad⁵. En esta última revisión se han añadido nuevos criterios mayores a los propuestos en 2013, que solamente incluían las clásicas lesiones cutáneas en cuatro estadios. Estos nuevos criterios mayores comprenden, además de estas últimas, las anomalías dentarias, antes criterio menor, y la mutación en el gen *IKBKG*, antes aparte de los criterios mayores y menores (tabla 1). En cuanto a los criterios menores, destacan la inclusión de la eosinofilia en sangre periférica (en presencia de lesiones cutáneas del primer estadio clásico), la

exclusión de las anomalías del sistema nervioso central y el paladar y de la historia familiar de abortos de fetos varones³.

Para establecer el diagnóstico de IP será preciso presentar al menos un criterio mayor en ausencia de historia familiar o un criterio menor si existe historia de familiar mujer de primer grado afectada por IP³.

La otra gran novedad que aporta este trabajo es la propuesta de un esquema de manejo de los pacientes con IP. Se incide en la necesidad de un manejo multidisciplinar de estos pacientes y en el papel de coordinador del dermatólogo (tabla 2). Finalmente, se plantea que las directrices de seguimiento propuestas deberán ser entendidas desde una perspectiva dinámica, dependiendo siempre de la clínica observada³.

En conclusión, el motivo de esta publicación es claro y continúa en la línea de los anteriores trabajos: urge reconocer tempranamente las manifestaciones de la enfermedad, ya sea en el período neonatal o durante el seguimiento, con el fin de detectar y tratar procesos incipientes que puedan provocar secuelas graves, sobre todo a nivel ocular o neurológico. Con este fin se proponen un nuevo sistema diagnóstico basado en la última evidencia disponible acerca de la enfermedad, y un plan de manejo multidisciplinar con el dermatólogo como coordinador³.

Tabla 2 Resumen del manejo multidisciplinar de pacientes con IP propuesta por Bodemer et al

Dermatología	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación trimestral primer año - Evaluación anual hasta los cinco años - Después, según clínica observada - Una visita anual en centro de referencia, con evaluación multidisciplinar si precisa, hasta la adultez <p>Frecuencia de visitas aumentada en caso de lesiones inflamatorias mantenidas y extensas, o lesiones verrucosas incapacitantes</p>
Oftalmología	<p>En el momento del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exploración clínica de la retina periférica - Si presencia de vasculopatía periférica, exploración bajo anestesia general, tratamiento con láser de argón <p>En el seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En caso de tratamiento con láser temprano: exploración clínica en los días 15, 30, 45, 60 y 90 post-tratamiento. Posteriormente el seguimiento se realizará como en los pacientes sin retinopatía - En caso de no tratamiento: exploración clínica en los meses 1, 2, 3, 6, 12, 18 y 24 - Posteriormente anual de por vida

Tabla 2 (continuación)

Neurología	<p>En el momento del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clínico neurológico → 2 situaciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ No manifestaciones neurológicas en el nacimiento: <ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluación neurocognitiva a los 9 y 24 meses ■ RMN cerebral a los 2 años y medio ○ Si manifestaciones neurológicas en el nacimiento: <ul style="list-style-type: none"> EEG: en período neonatal, a los 4 y 24 meses RMN cerebral: en período neonatal y los 2 años y medio <p>En el seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento regular neurológico y electroencefalográfico al menos cada seis meses en los primeros tres años - Evaluación neurocognitiva a los cinco años de edad antes del inicio de la escuela. Según clínica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluación neuropsicológica ○ Evaluación de capacidad psicomotriz, de habla, ortóptica y valorar necesidad de terapia ocupacional ○ Evaluación detallada de memoria, función ejecutiva, atención, habilidades espaciales y visuales, praxis, lenguaje (oral y escrito), habilidades matemáticas, habilidades sociales - Rehabilitación con fisioterapia, terapia psicomotora y logopedia, si precisa - Manejo psicológico
Odontología	<ul style="list-style-type: none"> - A los 2-3 años: examen clínico de la cavidad oral - A continuación, exámenes cada 2-3 años <p>Evaluar la necesidad de tratamiento protésico temprano en caso de incapacidad para una correcta alimentación o habla.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al finalizar el crecimiento de los dientes (a partir de los 12 años), plantear tratamiento protésico definitivo - En edad adulta, si precisa: evaluación multidisciplinar por periodontólogos, implantólogos, ortodontistas y especialistas en ortopedia dentofacial
Otros	<p>Manejo dictado por otros especialistas en caso de presentar anomalías poco frecuentes (cardiovasculares, pulmonares, etc.)</p>

Bibliografía

1. Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations Including Treatment Protocols. *J Pediatr Health Care.* 2017;31:e45–52.
2. Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shihara T, Aizaki K, et al. Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2011;33:28–34.
3. Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, Robert MP, Desguerre I, Manière MC, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1415–24.
4. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993;30:53–9.
5. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet.* 2014;85:536–42.