



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
BUCALES DE LA INCONTINENCIA PIGMENTI
(SÍNDROME DE BLOCH-SULZBERG).

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SANDRA LETICIA FLORES ROMERO

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios

Por todo ese amor infinito que me das, por acompañarme y cuidarme en cada paso de mi vida.

A mis Padres

Por darme su amor y apoyo incondicional, por estar conmigo en todo momento, por compartir mis alegrías y tristezas, por escucharme cuando lo requiero y siempre darme un buen consejo.

A mis Hermanos y Sobrinos

Por todo su cariño y apoyo que tienen conmigo.

A mis amigos y compañeros de la Licenciatura

Gracias por las alegrías, tristezas y miedos compartidos, por su apoyo y por compartir el aprendizaje y las experiencias dentro y fuera del Aula.

A mis amigos Beatlemanos

Que me acompañaron y me brindaron su amistad durante estos años de estudio.

A la UNAM y a la Facultad de Odontología

Por permitirme ser universitaria. Por todo lo aprendido en sus instalaciones; gracias a todos y cada uno de los profesores que compartieron sus conocimientos y experiencias, por su esfuerzo y enseñanza.

A la C.D. Ma. Eugenia Rodríguez Sánchez.

A la C.D. Luz del Carmen González García.

Al C.D. Rodrigo Guzmán Álvarez.

Por cada uno de sus consejos y correcciones, así como la motivación para que éste trabajo fuera mejor. Por su confianza y por compartir sus experiencias y conocimientos en esta última etapa de la Licenciatura.

Gracias!

**ETIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES
DE LA INCONTINENCIA PIGMENTI (SÍNDROME DE BLOCH-
SULZBERG).**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	7
2. GENERALIDADES	8
2.1. Anatomía de la Piel.....	8
2.2. Genética.....	14
2.2.1. Mutación	16
2.2.2. Mosaicismo	17
3. DEFINICIÓN.....	18
4. ETIOLOGÍA.....	19
4.1 Histología	21
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	23
5.1. Anomalías en Piel	23
5.2. Anomalías en Pelo.....	28
5.3. Anomalías en Uñas	29
5.4. Anomalías Oftalmológicas	30
5.5. Anomalías en el SNC.....	31
5.6. Otras manifestaciones.....	32

6. MANIFESTACIONES BUCALES	33
7. DIAGNÓSTICO	37
7.1. Diagnóstico diferencial.	38
7.2. Diagnóstico diferencial bucal.	39
8. TRATAMIENTO Y CUIDADOS EN GENERAL.	40
8.1. Tratamiento y cuidados en la Piel.	40
8.2. Tratamiento y cuidados en las Uñas.	41
8.3. Tratamiento y cuidados en los Ojos.	41
8.4. Tratamiento y cuidados en el SNC.	42
9. TRATAMIENTO BUCAL	43
9.1 Tratamiento en Maloclusiones	45
10. CONCLUSIONES.	47
GLOSARIO	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	53

INTRODUCCIÓN

En estos tiempos en que la sociedad va avanzando en cuanto a tecnología, mayores investigaciones y descubrimientos científicos, al mismo tiempo van apareciendo enfermedades relativamente “nuevas” que van acompañando al ser humano sin que a veces lo sepa, este es el caso de la Incontinencia Pigmenti, llamado también Síndrome de Bloch-Sulzberg. La Incontinencia Pigmenti no está restringida a raza, estatus social o sexo, aunque en ésta última se han encontrado una mayor incidencia en mujeres; éste síndrome suele afectar dentro de las primeras semanas de vida extrauterina.

Este síndrome ha pasado desapercibido en muchas ocasiones o en otro caso, ha sido mal diagnosticada, por desconocimiento o ignorancia del personal de salud, aunque son pocos casos mundialmente examinados, se ha mencionado que muchos no han sido reportados ya que pasan desapercibidos.

El personal de salud debe estar informado ante las manifestaciones de este Síndrome ya que es multidisciplinario, esto es, que no se enfoca sólo a un área médica, tiene que trabajarse en conjunto: médicos cirujanos, dermatólogos, oftalmólogos, cirujanos dentistas y en caso de ser necesario acudir a diversas especialidades; lo que significa que el Cirujano Dentista debe comprometerse a estar informado con ésta y otras enfermedades para evitar diagnósticos erróneos e inclusive negligencia médica.

Debe preocuparse y generar una conciencia por sus pacientes ante todo los problemas de salud que le rodean actualmente, ser minuciosos en el trato, así como en los procedimientos requeridos para dar un diagnóstico certero, y por consiguiente un mejor tratamiento, conociendo sus limitantes personales o de su área profesional.

Afortunadamente esta enfermedad ha sido investigada tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas, dando las herramientas necesarias para el manejo de los pacientes con Incontinencia Pigmenti. Sin embargo, aun existe un gran número de incógnitas y de descubrimientos asociados a esta enfermedad, de las cuales siempre se debe mantener atento.

ETIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES DE LA INCONTINENCIA PIGMENTI (SÍNDROME DE BLOCH-SULZBERG).

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Incontinencia Pigmenti fue descrita por Garrod en 1906 como "... una variedad de idiocia mongólica con una pigmentación peculiar"¹; definida por Bloch, Sulzberg, Siemens y Bardach en 1920,² y revisada extensamente por Carney en 1976.³



Fig. 1 Sir Archibald Garrod, en 1911

Franceschetti y Jadassohn, dividieron la Incontinencia Pigmenti en:

- a) Síndrome de Bloch-Sulzberg y
- b) Displasia ectodermal tipo Naegeli; en ésta se carece de períodos inflamatorios

prepigmentarios, anomalías dentales o alteraciones oculares, y sólo se encontraban alteraciones en la sudoración e hiperqueratosis.⁴

Anteriormente se conocían dos tipos de IP:

- a) IP1 en Xp11.21-cen
- b) IP2 en Xq28 (afectando a gen NEMO).⁵

Aunque los casos referidos con IP1 o forma esporádica corresponden a mosaicismos pigmentarios.

¹ Pipa A, González M, López E, Fernández J. Incontinencia Pigmentaria. Consideraciones odontoestomatológicas: Profilaxis y terapéutica. Av Odontoestomatol v. 21 n. 4 Madrid jul-ago, 2005, pp: 211-215.

² Arenas ML, Vallejo B, Hernández E, Gálvez A, Montoya LA. Incontinencia Pigmenti (IP2): Familiar case report with affected men. Literatura review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10 Suppl2: E122-9.

³ Lorda I, Paula M, Bardaro T, Martín R, Villegas C, Ayuso C. Incontinencia pigmenti associated with Klinefelter's syndrome. An Esp Pediatr. 2001 Aug;55(2):177-8.

⁴ Domínguez A, Aznar T, Cabrera E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. Med Oral. 2002 Jul-Oct;7(4):293-7.

⁵ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

Éste síndrome afecta a mujeres en el 95-99% de los casos reportados, además de que suele ser letal en varones.⁶

Ocasionalmente, mosaicismos pigmentarios son asociados con anomalías dentales, en pelo, uñas, oculares y músculoesqueléticas, anteriormente era llamada *hipomelanosis de ito* o *incontinencia pigmenti acromiaria*. Ambos nombres han dejado de usarse, porque no constituyen una entidad sola de diagnóstico y está desvinculada a IP.⁷

⁶ Guerrero J. Incontinencia Pigmento (Sd. de Bloch-Sulzberger). Caso No. 41 Diagnóstico y comentarios. Hospital infantil La Paz, Madrid, 2003.

⁷ Berlin AL, Paller AS, Chan LS, Incontinentia Pigmento: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol, August Vol 47. N. 2, 2002 pp: 169 – 190.

Éste síndrome afecta a mujeres en el 95-99% de los casos reportados, además de que suele ser letal en varones.¹

Ocasionalmente, mosaicismos pigmentarios son asociados con anomalías dentales, en pelo, uñas, oculares y músculoesqueléticas, anteriormente era llamada *hipomelanosia de ito* o *incontinencia pigmenti acromiatis*. Ambos nombres han dejado de usarse, porque no constituyen una entidad sola de diagnóstico y está desvinculada a IP.²

2. GENERALIDADES

2.1. Anatomía de la Piel

La piel o tegumento externo reviste por fuera a todo el organismo y, adaptándose mediante transformaciones estructurales, se continúa por los orificios naturales, formando el tegumento interno, túnica mucosa que tapiza los conductos y las cavidades orgánicas.

El color de la piel es variable entre individuos y está determinada por la cantidad de pigmentos endógenos, estos pigmentos son la melanina y la hemoglobina (por la sangre de los capilares distribuida en la capa superficial del tegumento).

En la epidermis 1 de cada 6-7 células es un melanocito entremezclados por 36 queratinocitos.

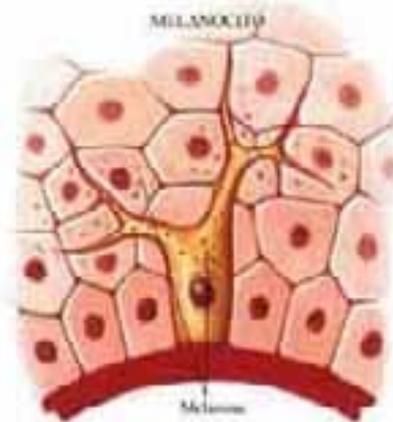
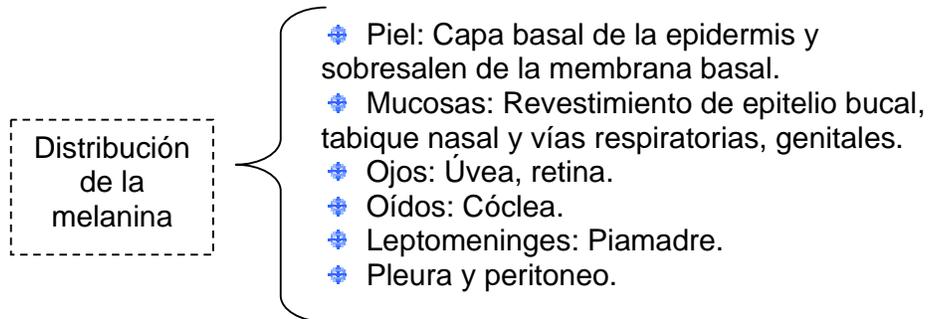


Fig. 2 Melanocito

¹ Guerrero J. Incontinencia Pigmento (Sd. de Bloch-Sulzberger). Caso No. 41 Diagnostico y comentarios. Hospital infantil La Paz, Madrid, 2003.

² Berlin AL, Paller AS, Chan LS, Incontinentia Pigmento: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol, August Vol 47. N. 2, 2002 pp: 169 – 190.

El color varía también con la edad y en las diferentes partes del cuerpo del individuo, una de las causas es la distribución de la melanina.



Las funciones de la melanina son:

- Protección contra luz solar.
- Camuflaje.
- Eliminación de radicales libres por inflamación.
- Protección a otras células.
- Protección ante toxinas químicas y físicas.

La piel del niño es más clara que la del adulto. Factores externos, como las exposiciones prolongadas y frecuentes al sol, la oscurecen en distintos grados.

La piel de un sujeto de talla media, extendida, tendría una superficie entre 1.4 y 1.5 m². Su grosor varía según la edad, sexo, actividades o costumbres.

La piel está formada por una capa superficial llamada *epidermis* y otra profunda denominada *dermis* o *corion*. Algunos histólogos consideran una tercera capa: la *tela subcutánea*.

Capas de la piel, su origen y desarrollo

Capa de la piel	Origen	Desarrollo	Anexos
Epidermis -Superficial -Profunda	Ectodermo (ambas forman la epidermis adulta)	Reviste al embrión en sus primeras etapas. Quinta semana	Pelos, glándulas sebáceas De revestimiento Proliferativa
Dermis	Mesodermo subyacente		
Tela subcutánea	Mesodermo subyacente		

La epidermis es un epitelio escamoso estratificado, formado por cinco capas que de lo profundo a lo superficial son:

1) El estrato basal, formado por células cilíndricas que se apoyan sobre la dermis por mediación de la membrana basilar, a la que se fijan por abundantes hemidesmosomas. Tales células se caracterizan por encontrarse en constante actividad mitótica, representan la capa embrionaria profunda, de la que se derivan las células que formarán los estratos siguientes.

Las células columnares se presentan en dos clases diferentes: los dendrocitos granuloso y no granuloso, que son de citoplasma granuloso, cuya función no es conocida, y los melanocitos. Éstos carecen de tonofilamentos, pero poseen gránulos de pigmento: los melanosomas, en cuyo interior se encuentra el pigmento melanina, que determina el color de la piel.

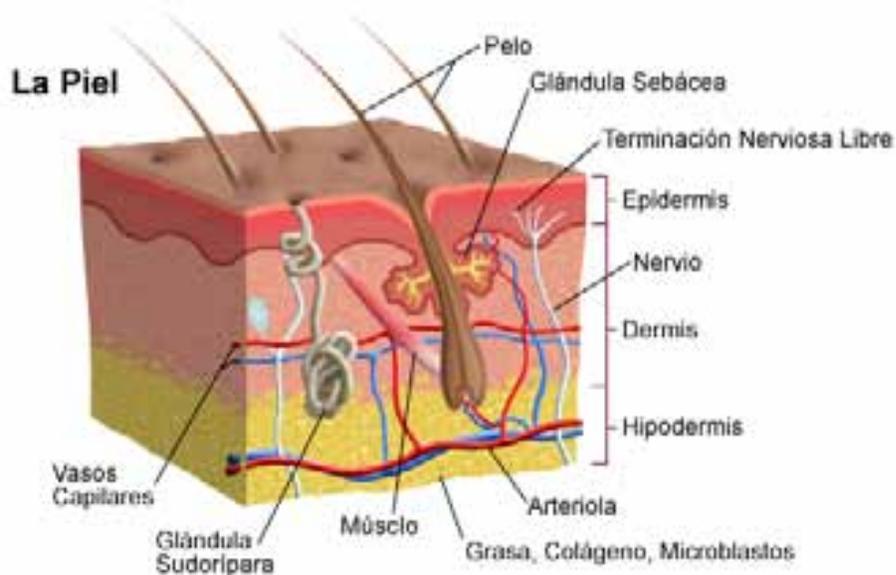
2) El estrato espinoso, llamado así por que sus células tienen ese aspecto cuando se observan al microscopio óptico. En esta capa, las células tienen mayor actividad mitótica, por lo que, junto con el estrato basal, recibían antes el nombre de estrato germinativo (de Malpighi).

3) El estrato granuloso, formado por varias capas de células poliédricas cuyo citoplasma es rico en gránulos de queratohialina.

4) El estrato lúcido, más diferenciado en las regiones de la piel gruesa, es una capa de células aplanadas, carentes de núcleo y de varios organitos.

5) El estrato córneo, constituido por células muertas y deshidratadas que se disponen de tal manera que forman escamas, las cuales se desprenden constantemente y son reemplazadas por células provenientes de los estratos basal y espinoso. Su citoplasma ha sido sustituido por gránulos de queratina, que probablemente tiene su precursor químico en la queratohialina del estrato granuloso.

La epidermis carece de vasos y sólo por difusión recibe nutrientes provenientes de la dermis.³

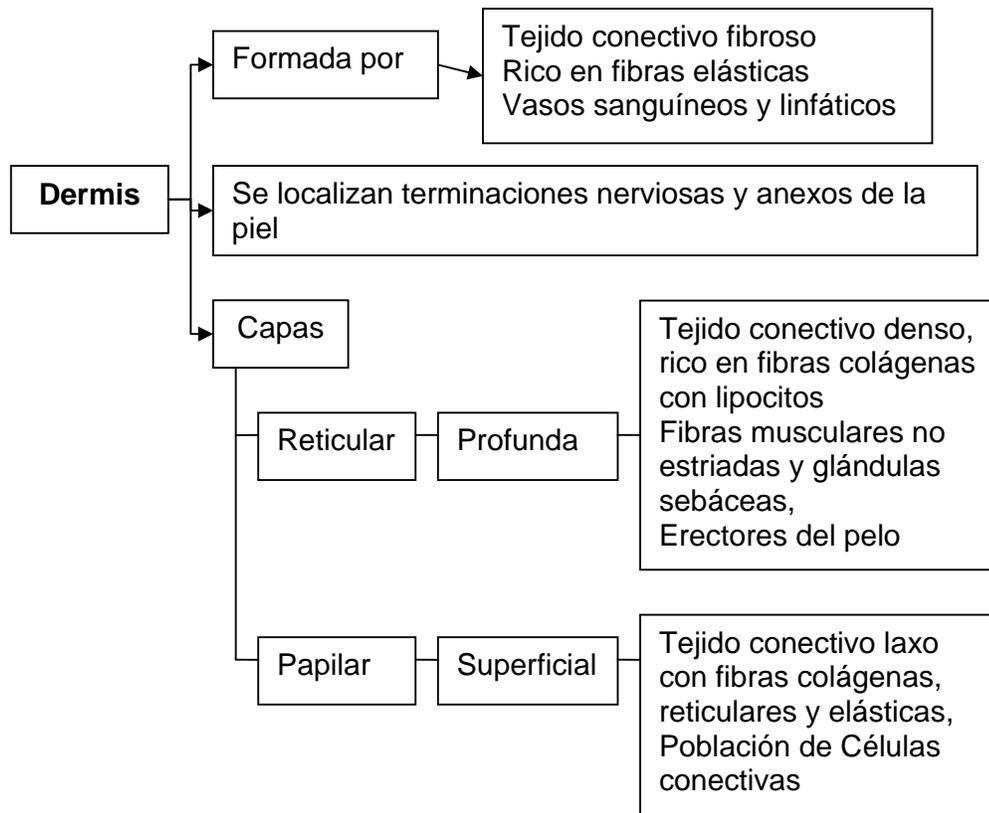


4

Fig. 3 Esquema de la piel

³ De Lara GS. Corpus de anatomía humana general. Volumen II. 1ª ed. México: Editorial Trillas; 1997. Cap. 11. Aparato Tegumentario, pp: 231-239.

⁴ http://www.rush.edu/spanish/images/si_0390.gif



Dentro de los anexos de la piel encontramos a las uñas, éstas son laminillas córneas, blancas y translúcidas situadas sobre la cara dorsal de las falanges distales de los dedos de manos y pies.

La uña está dividida en uña propiamente como tal y la zona productora de uña. La primera comprende tres partes: a) Raíz por debajo de la piel o zona oculta, b) Cuerpo desde la raíz al surco que lo separa del borde libre y c) Borde libre.

La zona productora de uña es la dermis en contacto con la placa que comprende diferentes partes. La zona bajo la raíz y la lúnula es la matriz ungueal o matriz germinal. El lecho ungueal se extiende a continuación hacia distal bajo el cuerpo de la uña hasta el hiponiquio. El hiponiquio es la parte de piel que queda por debajo del extremo distal de la placa ungueal. El eponiquio o cutícula es la piel sobre la raíz y el perioniquio, pared o ceja ungueal es el pliegue de la piel que cubre los lados y raíz de las placas ungueales. Ambas placas ungueales están compuestas de

queratina translúcida y están separadas por un espacio interplaca casi virtual. Toman su coloración según la vascularización del lecho ungueal, en el cual además de vasos se encuentran nervios.

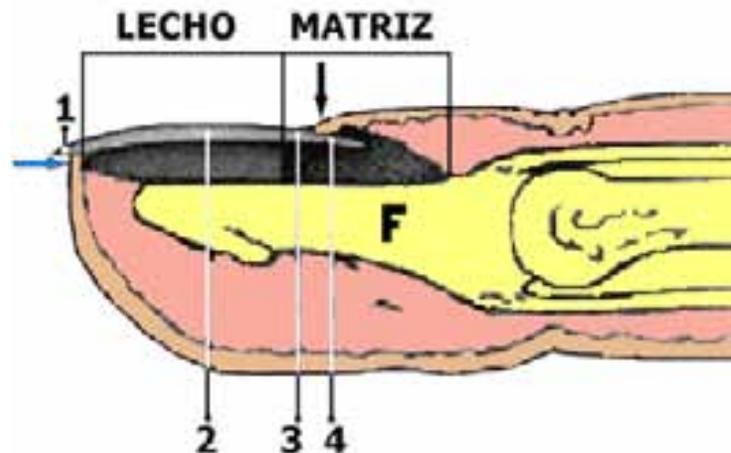


Fig. 4 Anatomía de la uña. Se identifica la matriz y lecho ungueal, además con flecha azul el hiponiquio y flecha negra el eponiquio. 1) Borde libre, 2) Cuerpo de la uña o placa ungueal, 3) Lúnula, 4) Raíz. F: Falange distal.

Funciones de la piel

- Elástica y resistente
- Revestimiento protector contra la entrada de agentes extraños
- Termorregulación (mediante vasoconstricción o vasodilatación de sus capilares, se conserva o se pierde calor)
- Balance hídrico (evita la pérdida excesiva de líquidos y elimina el excedente por medio del sudor)
- Se localizan las terminaciones nerviosas de la sensibilidad general y del tacto en particular.

5 6

⁵ De Lara GS. Corpus de anatomía humana general. Volumen II. 1ª ed. México: Editorial Trillas; 1997. Cap. 11. Aparato Tegumentario, pp: 231-239.

⁶ http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071793082004000100003&script=sci_arttext

2.2. Genética

La mayoría de las células de un organismo está constituida por una membrana celular, citoplasma, núcleo y membrana nuclear. En el citoplasma se encuentran los ribosomas, donde se sintetizan las proteínas. La membrana nuclear separa el citoplasma del núcleo, dentro de éste se encuentran los cromosomas y en ellos los genes.

Se le denomina cromosomas por la propiedad que tienen de teñirse con algunos colorantes (la palabra es de origen griego: *cromos*= color y *soma* = cuerpo).

El genoma humano es la suma de todo el material genético (ADN) presente en los 23 cromosomas de una célula haploide. El número normal de cromosomas de la especie humana es de 46. Cuarenta y cuatro de los 46 cromosomas se conocen como autosomas y dos como cromosomas sexuales o gonosomas. Los cromosomas que forman un par son homólogos y los genes que contienen, establecen las mismas características. En la mujer el par de gonosomas está formado por dos cromosomas iguales entre sí, denominados X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro de menos tamaño, el cromosoma Y.

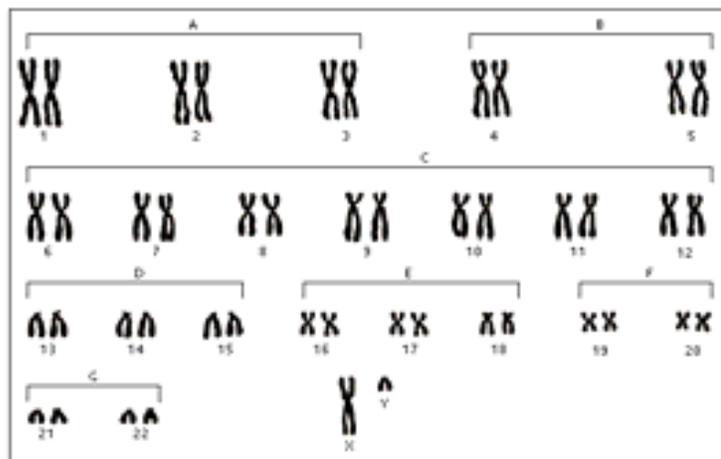


Fig. 5 Cromosomas Normales de un Varón⁷

⁷ www.todomonografias.com/images/2007/03/a1006.gif

Los genes son segmentos de ADN, y cada gen está colocado a lo largo del cromosoma, en un lugar llamado loci o *locus*; y toda característica genéticamente determinada depende de la acción de cuando menos un par de genes homólogos, que se denominan alelos. Cuando ambos alelos son iguales, el individuo es homocigoto y cuando son diferentes se le llama heterocigoto.

En el homocigoto, al ser ambos genes iguales, tienen la misma información genética. En el heterocigoto los alelos son desiguales, esto significa que tienen información diferente para la misma característica, de lo cual derivan varias situaciones:

- a) Sólo se expresará la acción de uno de los alelos, en este caso es dominante sobre el otro, el cual por definición es recesivo;
- b) Los genes recesivos sólo se expresan cuando existe homocigocidad, y
- c) Cuando ambos genes se expresen, entonces son codominantes.⁸

Los genes de los organismos superiores están estructurados en secciones continuas de secuencias codificantes y no codificantes, denominadas exones (codificantes) e intrones (no codificantes).⁹

Cada cromosoma tiene una constricción primaria llamada centrómero situado en una posición constante en cada par de cromosomas. Según la posición del centrómero se clasifican en: metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos.

La posición del centrómero divide a los cromosomas submetacéntricos y a los acrocéntricos en dos porciones de distinta longitud, el brazo corto simbolizado por la letra “p” del francés *petit* y el brazo largo que se designa con la letra “q”. La punta distal de los brazos largos y cortos del cromosoma se llama “telómero”.

⁸ Lisker R, Arrendares S, Introducción a la genética humana. 2ª edición, México, Editorial El Manual Moderno, 2001, pp: 113-125.

⁹ Passarge E. Genética Texto y Atlas. 2ª edición, Editorial Médica Panamericana, México, 2004, pp: 3.

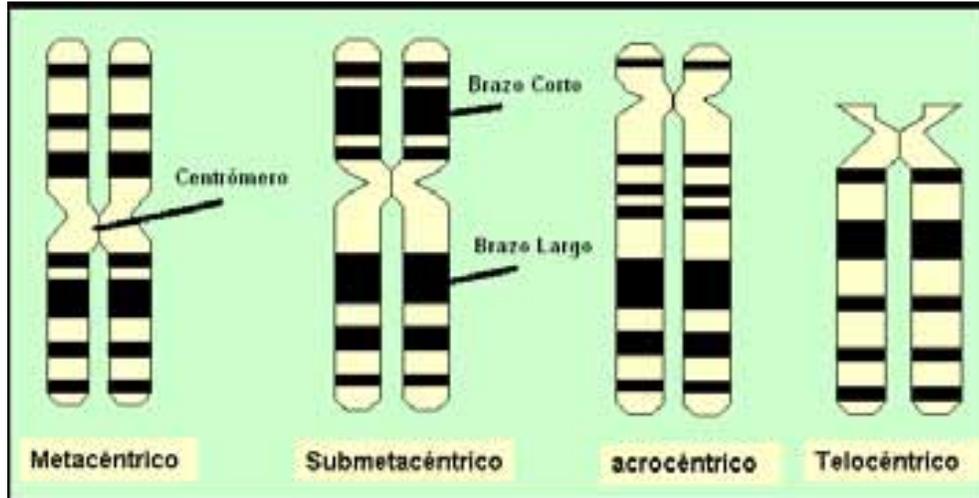


Fig. 6 Clasificación de los cromosomas según la posición del centrómero.¹⁰

2.2.1. Mutación

Se le denomina mutación a todo cambio de la estructura del material genético. El cambio puede incluir una porción tan grande de un cromosoma que sea visible al microscopio o ser submicroscópico.

- Las mutaciones llamadas “de punto” consisten esencialmente en la sustitución de una base por otra en el ADN, ocasionando una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína y, según el tipo de cambio y el sitio donde ocurre, puede alterar significativamente la función de la proteína.
- Las mutaciones trascendentes para la especie humana son las que ocurren en el material genético de las células germinales (ovogonias y espermatogonias), ya que son las únicas que pueden transmitirse a las siguientes generaciones.

¹⁰ Lisker R, Introd a la genét hum. 2ª ed, Mèx, Ed El Manual Moderno, 2001, pp: 13-49

- Las mutaciones en las células somáticas, sólo tienen interés para el propio individuo, ya que al dividirse éstas células producen otras con la misma mutación y éstas a su vez pueden ser dañinas, como es el caso del cáncer.¹¹

2.2.2. Mosaicismo

Un mosaico se define como un organismo compuesto de dos o más poblaciones de células genéticamente diferentes, las que se derivan de un cigoto genéticamente homogéneo.

Las dos categorías principales son el mosaico genómico y el mosaico funcional. En los mosaicos genómicos autosomales las dos poblaciones llevan diferentes genomas, mientras que en el mosaicismo funcional ligado a X llevan el mismo genoma pero son funcionalmente diferentes debido al efecto Lyon de inactivación de X. Los mosaicos funcionales pueden ser heredados de madre a hija, mientras que el mosaicismo genómico puede no ser heredado. En las enfermedades cutáneas por mosaico con frecuencia se visualizan las líneas de Blaschko, pero algunos desórdenes pigmentarios pueden tener otros patrones de distribución no lineales.¹²

¹¹ Lisker, Introd a la genét hum. 2ª ed, Mèx, Ed El Manual Moderno, 2001, pp: 13-49

¹² Happle, R. Mosaicismo cutáneo: concepto y consecuencias clínicas, Alemania.

3. DEFINICIÓN

La incontinencia Pigmenti, también llamada síndrome de Bloch-Sulzberg, se caracteriza principalmente por síntomas dermatológicos,¹ ya que es un desorden neuroectodérmico que afecta en la pigmentación de la piel, en donde existen anomalías dentales, distrofia en uñas, anomalías oculares y defectos en el Sistema Nervioso Central.^{2 3 4}

Es de rara presentación, se considera un síndrome de polidisplasias multisistémicas porque presenta manifestaciones cutáneas, neurológicas, oftalmológicas y dentales como ya habíamos mencionado.

Se le asocia al cromosoma X dominante, afectando mayormente a individuos del sexo femenino, siendo letal en la mayoría de varones, ocasionando en muchos casos, abortos espontáneos.^{5 6}

Aunque su prevalencia es desconocida, tiene una distribución mundial existiendo aproximadamente más de 700 casos de Incontinencia Pigmenti reportados desde 1987. La mayoría de los casos descritos han sido en pacientes de raza blanca.

En un estudio que se realizó en 1976 con 653 pacientes se reportó un 55.4% con un historial familiar definitivo con la Incontinencia Pigmenti, esto podría explicar porque en algunas mujeres adultas los signos cutáneos desaparecen, o bien, por que las manifestaciones clínicas varían considerablemente incluso entre los miembros de una familia, siendo producto de un mosaicismo funcional por el cual solo algunas células del mismo origen embriológico expresan la alteración genética.^{7 8}

¹ Lorda, Ob. Cit. Pp :177-8.

² Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

³ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁴ Young A, Manolson P, Cohen B, Klapper M, Barrett. Painful subungal dyskeratotic tumors in incontinentia pigmenti. J AM ACAD Dermatology, 2005 April; 52 (4): 726-729.

⁵ Freire AR, Marchi IM, Vanin CF, Incontinentia Pigmenti en una Niña Brasileña. Acta Odontológica Venezolana, Vol 43 No. 2 /Brasil, 2005.

⁶ Feito M, García J, Bravo ER, Vera A, Lucas R. Incontinentia pigmenti: three new cases that demonstrate it is not only a matter of women. Actas Dermosifiliogr. 2007 Mar;98(2):112-5.

⁷ Leyva M, Cortez F, Carahyua D. Incontinentia pigmenti. Case report. Dermatol Peru 2006; Vol. 16 (1):70-73.

⁸ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

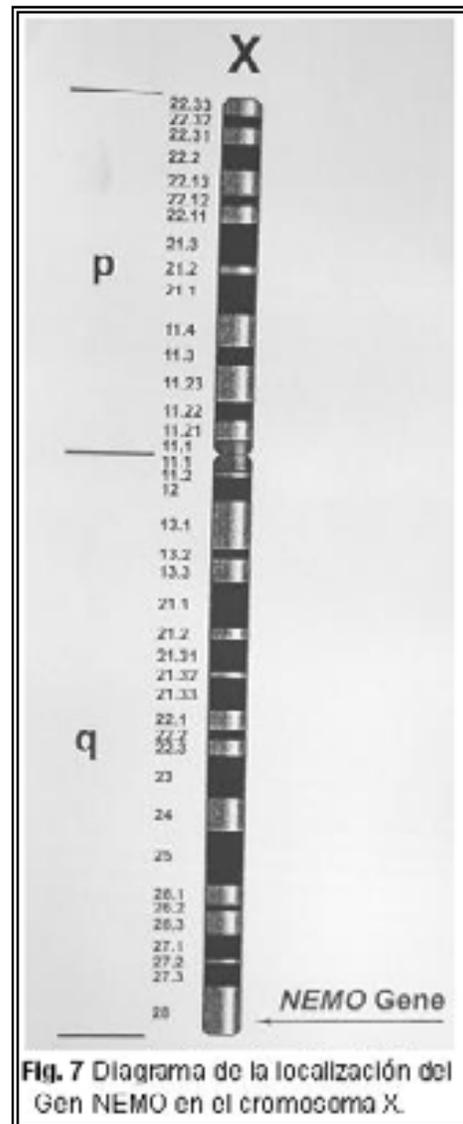
4. ETIOLOGÍA

La etiología de la Incontinencia Pigmenti era desconocida; muchos autores la asociaron con infecciones virales o bacterianas durante la gestación como posibles factores de origen.¹

Ahora se conoce que la etiología de esta enfermedad es debida a una mutación genética.

La causa de la Incontinencia Pigmenti es una mutación producida a nivel del gen NEMO/IKK γ cuyo locus se encuentra en Xq28, con deleciones de los exones 4 al 10, siendo su patrón de herencia de tipo dominante ligada al cromosoma X.

El gen de la Incontinencia Pigmenti es el modulador esencial del factor nuclear B (NEMO) antes denominado subunidad γ del inhibidor de la quinasa B (IKK γ), actualmente se prefiere llamarlo NEMO / IKK γ . Este gen es necesario para la activación del factor nuclear γ B (NF γ B), lo que a su vez confiere protección a la célula contra la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral γ (TNF- γ). Las mutaciones en el gen NEMO/IKK γ son la causa de las manifestaciones clínicas de la Incontinencia Pigmenti.



2

¹ Freire AR, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

² Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

En estudios realizados en ratones el modelo de supresión del gen NEMO/IKK γ expresa un fenotipo muy similar al de la Incontinencia Pigmenti. En ratones machos se produce su muerte temprana in útero por apoptosis masiva en hígado (hecho que se evidencia en algunos casos reportados de fetos humanos) y las hembras heterocigóticas desarrollan manifestaciones en piel características de la Incontinencia Pigmenti.^{3 4 5} Este reordenamiento ocurre principalmente durante la meiosis paterna, causando del 80% de las neomutaciones.⁶

En la actualidad solamente se acepta la llamada IP2 o forma hereditaria. Los casos descritos previamente como IP1 o forma esporádica corresponden a mosaicismos pigmentarios.⁷

Las evaluaciones del pedigrí han indicado la transmisión del cromosoma dominante X siendo letal en hombres. Esto se respalda con las siguientes conclusiones: 1) Una proporción alta en mujeres / hombres afectados; 2) Transmisión mujer –mujer; y 3) 1:1:1 Mujer afectada / Mujer normal / Hombre normal en proporción de los hijos de una madre afectada.⁸

La supervivencia de los hombres afectados se atribuye a:

- a) La presencia de un cromosoma X supernumerario (Síndrome de Klinefelter 47 XXY o variante),
- b) Mosaicismo somático por mutación de una sola cromátide,
- c) Alelos hipomórficos con menos mutaciones deletéreas,
- d) Probable heterogeneidad genética.^{9 10}

³ Leyva, Ob. Cit. pp: 70-73.

⁴ Lorda, Ob. Cit. pp: 177-8.

⁵ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

⁶ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

⁷ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

⁸ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁹ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

¹⁰ Freire AR, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

4.1. Histología

El nombre de Incontinencia Pigmenti describe la característica histológica, no patognomónica, de la incontinencia del pigmento melánico de los melanocitos de la capa basal de la epidermis y su consecuente presencia en la dermis superficial que es la etapa final de esta dermatosis.¹¹

Las características dermatológicas siempre pueden ser confirmadas histológicamente.

Las biopsias de piel tienen macrófagos del tipo II de inflamación citotóxica (con fagocitosis de macrófagos disqueratocitos, queratinocitos y melanocitos) se relacionan con eosinofilia, representando ser responsable de una anomalía vascular.¹² El recuento de leucocitos asciende hasta los 84,000 cel/ μ L y el recuento de eosinófilos pueden aumentar entre el 5% y 79%, son los niveles más altos documentados entre la 3ª y la 5ª semana de vida. La posibilidad de que la leucocitosis puede progresar a una enfermedad vascular obstructiva por el incremento de la viscosidad de la sangre no ha sido estudiada. Finalmente, en las etapas siguientes regresan los niveles normales. Los niveles de inmunoglobulinas y linfocitos se encuentran dentro de los límites normales.¹³

También nos puede ayudar un frotis del líquido de las vesículas preparándolas con la tinción de *Wright* donde muestran masas eosinofílicas.¹⁴

Las células que más se usan para el estudio de los cromosomas en el humano son los linfocitos de la sangre periférica, por que son fáciles de obtener y de cultivar *in vitro*.¹⁵

¹¹ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

¹² Mayer EJ, Ob. Cit. pp: 554-6.

¹³ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

¹⁴ Estévez I, Oropesa OL, Sanchèn A. Incontinencia Pigmento en el Neonato. Informe de un caso. Hospital Provincial Ginecobstétrico “Ana Betancourt de Mora”. Archivo Médico de Camagüey 2005; 9 (2).

¹⁵ Lisker, Introd a la genét hum. 2ª ed, Mèx, Ed El Manual Moderno, 2001, pp: 13-49

La muerte celular se ocasiona por que llevan activo el gen mutado a lo largo de las líneas de migración celular en estado embrionario (las líneas de Blaschko). Los Fibroblastos indican la desactivación extrema distorsionada de X.¹⁶

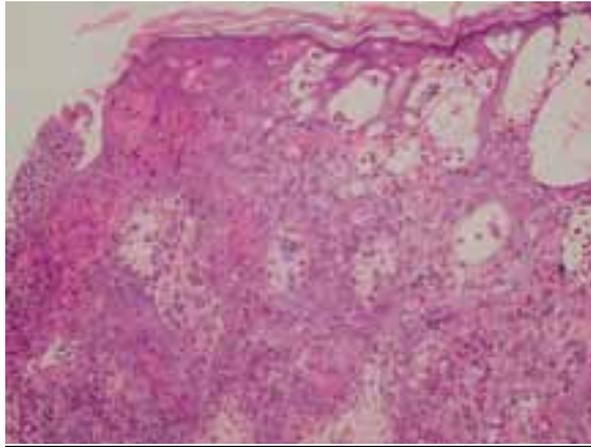


Fig. 8 Dermatitis espongíptica eosinofílica, vesículas intraepidérmicas rellenas de eosinófilos y células disqueratóticas múltiples; todos ellos son hallazgos histológicos típicos del estadio 1. (Hematoxilina-eosina, x20).¹⁷

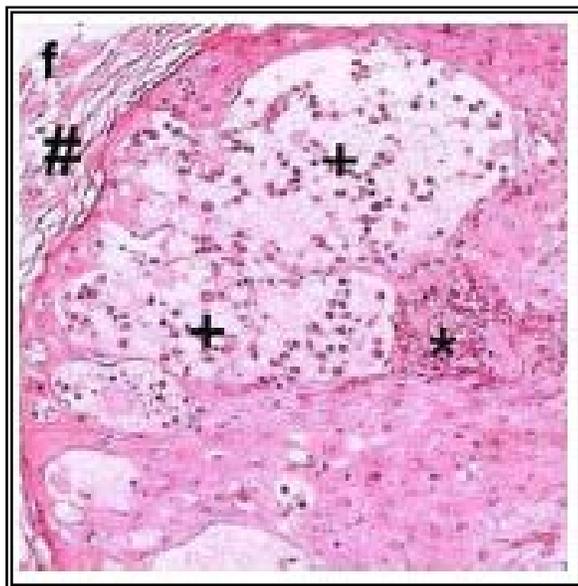


Fig. 9 Biopsia de piel (H&E, 200x): Incontinencia Pigmenti, estadio vesicular con intraepidermis patognomónica; eosinofilos (*) y vesículas (+), cubierto por el Estrato Córneo (#).¹⁸

¹⁶ Mayer EJ, Ob. Cit. pp: 554-6.

¹⁷ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

¹⁸ Kaczala G, Messer MA, Poskitt KJ, Prendiville J, Gardiner J, Senger C. Therapy resistant neonatal seizures, linear vesicular rash, and unusually early neuroradiological changes: incontinentia pigmenti. A case report, literature review and insight into pathogenesis. Eur J Pediatr (2008) 167:979-983.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

5.1. Anomalías en Piel

Los hallazgos en la piel generalmente son los primeros en manifestarse al momento del nacimiento o bien, a pocos días después.

La clínica típica de esta patología consta de cuatro estadios:

1. Vesicular, vesiculobulosa o estado inflamatorio (90% casos)^{1 2},
2. Verrucoso (70%),
3. Hiperpigmentado o pigmentario (98%) y
4. Atrófico (42%).

Las lesiones van cambiando de localización y forma a medida que se pasa de un estadio a otro, teniendo predilección por el tronco y los miembros tanto superiores como inferiores.³

Las características de cada uno de ellos a continuación:

1. En el estadio vesicular es caracterizado por eritema y vesículas superficiales con bases inflamatorias con una distribución lineal. El torso y las extremidades están afectadas en el 64% de los casos; y en un 33% se encuentran solamente las extremidades afectadas. En esta etapa a menudo puede confundirse con Herpes zoster o una infección bacteriana.

➤ *Histopatología:* El material de la biopsia en esta etapa se caracteriza por que presenta dermatitis espongíotica con una gran eosinofilia intraepidérmica y dérmica, así como vesículas intraepidérmicas llenas por eosinófilos. Se reporta leucocitosis y eosinofilia entre 5-79%, observándose los niveles más altos entre la 3ª y 5ª semana de vida. Es probable que estén presentes muchos macrófagos. Cuando las lesiones

¹ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

² Guerrero J. Ob. Cit. pp: 2003.

³ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

se desarrollan, las células disqueratócicas múltiples pueden apreciarse dentro de la epidermis. La combinación de espongiosis eosinofílica, vesiculación y queratinocitos disqueratócicos son muy particulares para la Incontinencia Pigmenti, ya que éstas se pudieran confundir con la enfermedad de Grover.⁴

2. En el estadio verrucoso, las vesículas se secan y comienzan a aparecer pápulas y placas hiperqueratócicas organizadas en línea recta. También característica por liquenificación, fundamentalmente localizable, en el tronco. En el 92% de los casos, estas lesiones afectan a una o mas extremidades, especialmente en los miembros inferiores.

➤ *Histopatología:* Se forman papilomas junto a la hiperplasia epidermica con un incremento en el número de células disqueratócicas y hiperqueratosis, éstas son muy particulares en este estadio. La acumulación de eosinófilos persiste en la epidermis como en la dermis. Además, pueden ser observados melanófagos en la capa papilar de la dermis. La hiperqueratosis, papilomatosis y disqueratosis pueden ser encontrados también en el nevo lineal epidermico; sin embargo, ayudados por los datos clínicos podemos diferenciarla de la Incontinencia Pigmenti.

5 6 7

3. En el estadio hiperpigmentado o pigmentario las típicas lesiones aparecen como espirales con pigmentación gris-marrón, siguiendo las líneas de Blaschko. Las distribuciones más comunes involucran tanto el torso como las extremidades (65%) y únicamente en el torso (27%).⁸ Surgen en menor frecuencia máculas hiperpigmentadas de escasos centímetros de diámetro, localizadas generalmente en la región axilar, inguinal o mamaria.⁹

⁴ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁵ Domínguez A, Ob. Cit. pp: 293-7.

⁶ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁷ Leyva, Ob. Cit. pp: 70-73.

⁸ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁹ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

➤ *Histopatología:* Los depósitos de Melanina en los melanófagos en la capa espesa papilar de la dermis son muy comunes en esta etapa. La melanina en la dermis es más visible utilizando tintes de plata. La espongiosis eosinofílica se encuentra ausente. En general, estas características histopatológicas no son específicas para IP, ya que son similares a los cambios de pigmento cuando existen procesos posinflamatorios.¹⁰

4. En el estadio atrófico aproximadamente el 28 % de los pacientes presentan bandas atróficas, pálidas (hipovascular) y sin vello. Tiene predilección por la parte posterior de los miembros inferiores, se encuentra en el 77% de los casos. Estos cambios parecen ser permanentes siendo la única señal en la piel en pacientes adultos y pueden pasar inadvertidas si no se explora minuciosamente al paciente, además que se presenta en menor número algún tipo de complicación neurooftalmológica.^{11 12}

➤ *Histopatología:* Los únicos vestigios del aparato foli sebáceo son los músculos erectores del pelo. Los melanocitos basales se conservan con su estructura normal pero disminuyen significativamente en número.¹³

Criterios aproximados de inicio y término en cada Estadio

Estadio	Inicia aprox.	Termina aprox.
Vesicular	Desde el nacimiento hasta las 2 semanas de edad.	A los 4 meses de edad.
Verrucoso	Entre las 2 y 6 semanas de edad.	En el 80% se resuelve a los 6 meses de edad.
Hiperpigmentado o Pigmentario	Entre las 12 y 26 semanas de vida.	En la pubertad.
Atrófico	En adolescencia o edad adulta	Suele ser permanente.

¹⁴

¹⁰ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

¹¹ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

¹² Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

¹³ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

¹⁴ Leyva, Ob. Cit. pp: 70-73.



Fig. 10 Eritema y vesiculación sobre base inflamatoria con distribución lineal longitudinal en extremidades inferiores (estadio 1). Placa verrucosa hiperqueratósica en rodilla (estadio 2).¹⁵



Fig. 11 Máculas hiperpigmentadas con distribución blaschkoide en espalda (estadio 3).¹⁶

¹⁵ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

¹⁶ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.



Fig. 12 A) Vesículas lineales y bullosas del estadio 1. B) Pápulas verrucosas de coloración negruzco-café y placas del estadio 2. ¹⁷



Fig. 13 C) Coloraciones de café claro en hiperpigmentación del estadio 3.
D) Bandas atróficas blancas del estadio 4. ¹⁸

¹⁷ Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN, Ro BI, Kwon OS. *Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases.* J Korean Med Sci. 2006 Jun;21(3):474-7.

¹⁸ Kim BJ, Ob. Cit. pp: 474-7.

5.2. Anomalías en Pelo

La manifestación más frecuente en el pelo es la alopecia del vértex que ocurre en el 38 a 50% de los pacientes.¹⁹ La alopecia suele encontrarse en las zonas de inflamación y las vesículas, éstas pueden dejar cicatriz. No es frecuente la agenesia en cejas y pestañas.²⁰



Fig. 14 Alopecia difusa, eritema ubicada en el cuero cabelludo.²¹



Fig. 15 Compromiso de cuero cabelludo, vesículas de contenido seroso-amarillento con halo eritematoso.²²

¹⁹ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

²⁰ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

²¹ Mancini, Anthony J, Lawley L, Uzel G.X-Linked Ectodermal Dysplasia UIT Immunodeficiency Caused by NEMO Mutation: Early Recognition and Diagnosis, Archives of Dermatology, Volume 144(3), March 2008, pp: 342-346.

²² Leyva, Ob. Cit. pp: 70-73.

5.3. Anomalías en Uñas

Las uñas de estos pacientes se encuentran afectadas en un 7 a 40%.²³ Estas afectaciones pueden empezar en la infancia e involucra todos o la mayor parte de las uñas de manos y pies.

Pueden aparecer tumores dolorosos de queratina en la zona subungueal y/o periungueal, estos surgen entre la pubertad y la tercera década de la vida (aproximadamente entre los 15 y 31 años). Los tumores pueden desaparecer espontáneamente, pero conforme los tumores van creciendo, el dolor va aumentando en intensidad y duración; de no ser atendido a tiempo, puede ocasionar una distrofia de la uña por el desplazamiento que tiene debido al crecimiento del tumor. En casos mas graves, puede generar la destrucción de la falange distal por la necrosis causada por la presión del hueso subyacente de la falange. Las uñas de las manos se encuentran más afectadas que la de los pies.^{24 25}

La posible causa del daño en las uñas es por el factor de transcripción NF-κB que participa en la regulación de la apoptosis en la piel, ocasionando estos tumores.



Fig. 16

A) Nódulos de queratina en la zona subungueal, que separan la uña distal encontrados en el dedo pulgar y anular. El dedo anular se encuentra hinchado y edematoso.

B) Los tumores de queratina en la zona subungueal y el eritema periungueal del

pulgar y el anular fueron resueltos después del tratamiento con Acitretin en una dosis de 25 mg/día durante 2 meses.²⁶

²³ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

²⁴ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

²⁵ Young A, Ob Cit. pp: 726-729.

²⁶ Young A, Ob Cit. pp: 726-729.

5.4. Anomalías Oftalmológicas

Se considera que el 35% de los pacientes presentará uno o más problemas oftalmológicos, siendo el 19% que pueda experimentar anomalías serias o graves en la visión.^{27 28}

La alteración oftalmológica cursa con visión normal en muchas ocasiones, pero de presentarse suele ser asimétrica y severa, asociada a patologías neurológicas. Las manifestaciones oculares son divididas en retinales y no retinales. Las anomalías oftalmológicas comúnmente suelen ser asimétricas, aunque las lesiones en retina pueden ser bilaterales. Las manifestaciones retinianas, junto con las neurológicas, suelen ser más tempranas, presentándose entre el periodo neonatal y el primer año de vida, sin embargo, las manifestaciones no retinianas son algo más tardías.

Las manifestaciones no retinales incluyen estrabismo, u ojos cruzados (18%); atrofia del nervio óptico (4%) y en menor frecuencia, hipoplasia de pigmentación de la conjuntiva del iris, disminución de la agudeza visual, nistagmus y uveítis.^{29 30}

Los cambios en la córnea pueden tener procesos semejantes a los de la piel.³¹



Fig. 17 Estrabismo.³²

²⁷ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

²⁸ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

²⁹ Feito M, Ob. Cit. pp: 112-5.

³⁰ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

³¹ Mayer EJ, Shuttleworth GN, Greenhalgh KL, Sansom JE, Grey RH, Kenwick S. Novel corneal features in two males with incontinentia pigmenti. Br J Ophthalmol. 2003 May;87(5):554-6.

5.5. Anomalías en el SNC

Las anomalías del SNC tienen una incidencia en más del 30% en pacientes con Incontinencia Pigmenti.

Las deficiencias en el SNC en los pacientes con Incontinencia Pigmenti representa uno de los problemas más importantes para la duración de una vida normal, junto con las manifestaciones oftalmológicas podría dar como resultado una calidad de vida deficiente.

Las manifestaciones clínicas en el SNC incluyen espasmos y convulsiones en 13%, parálisis espástica en más del 11%, retraso psicomotor en 7.5% y microcefalia en cerca de 5% de los casos. Las convulsiones suelen ser del tipo tónico-clónico.

Los ataques tempranos representan una actividad neuronal anormal y pueden afectar a las neuronas, dando como resultado malformaciones cerebrales severas. Los pacientes con ataques tempranos frecuentemente tienen un desarrollo cognitivo malo. Se informan manifestaciones que incluyen ataxia cerebelar, la pérdida congénita auditiva, paresia del músculo y encefalomiелitis aséptica.^{33 34 35}



Fig. 18 Microcefalia.³⁶

³²<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=c905f6c8-fb81-4c5f-9ac5-57abe8fde16b&chunkid=103473>

³³ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

³⁴ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

³⁵ Domínguez A, Ob. Cit. pp: 293-7.

³⁶ <http://archivo.elnuevodiario.com.ni/2004/marzo/03-marzo-2004/sexualidad/sexualidad3.html>

5.6. Otras manifestaciones

La frecuencia de varios defectos aislados pueden ser muy altos en reportes selectivos.

Landy y Donnai, describen severas anomalías en el pecho asociadas con la Incontinencia Pigmenti, incluyendo el desarrollo de mamas como son pezones extra, ausencia de pezones, hipoplasia de pecho y aplasia.

Además, se pueden presentar anomalías como estatura corta, hemivértebras, paladar ojival, espina bífida, deformidades de cráneo, luxación de cadera, sindactilia, esclerodactilia, condrodistrofia, anomalías cardíacas, genitourinarias y las anomalías en la oreja.

La incidencia de estos síntomas es diez veces mayor que en la población general.^{37 38}

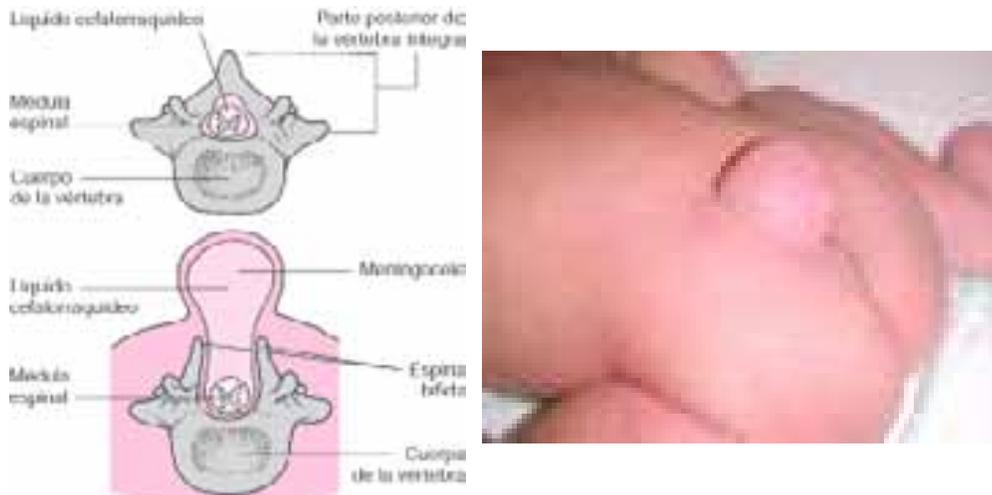


Fig. 19 Espina Bífida.³⁹

³⁷ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

³⁸ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

³⁹ <http://usuarios.lycos.es/disarcos/bifida%5B3%5D.jpg>

6. MANIFESTACIONES BUCALES

Las manifestaciones dentales son las más frecuentes después de las dermatológicas.

El 80% de los pacientes las presenta y el 65% de los casos son anomalías mayores. Ambas denticiones se encuentran afectadas,¹ aunque la permanente se ve más perjudicada. Estas manifestaciones son de forma permanente en contraste con las anomalías de la piel.^{2 3}

La anomalía más frecuente es la anodoncia parcial, o falta de dientes afectando al 43% de los pacientes, le siguen los dientes cónicos y en clavija en el 30%, la erupción retardada en 18% de los casos y otras alteraciones menos frecuentes, tales como dientes impactados, dientes supernumerarios o fusiones.^{4 5}

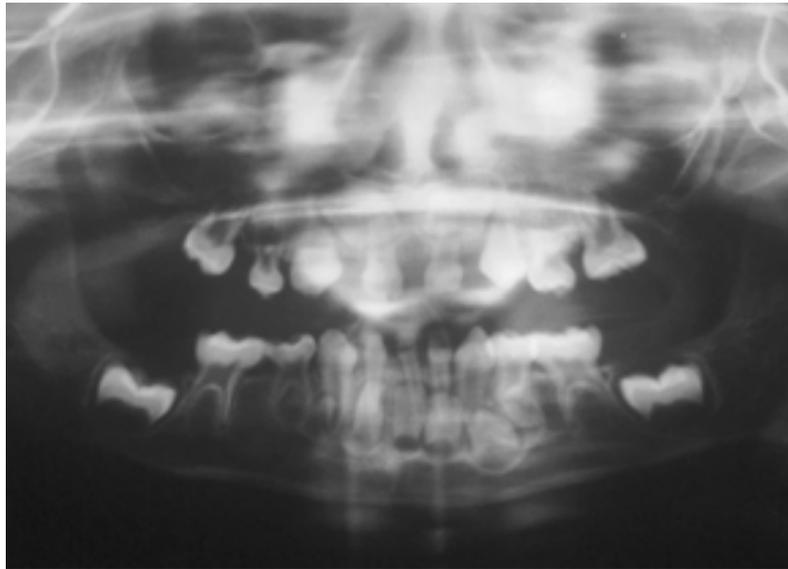


Fig. 20 Ortopantomografía Panorámica en la que se observa las agenesias múltiples así como las cámaras pulpares taurodónticas.

¹ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

² Freire, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

³ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁴ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

⁵ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

El Dr. Carney vio una incidencia de anomalías dentarias en el 64.7% de los pacientes con Incontinencia Pigmenti, en dónde la más frecuente fue la anodoncia parcial (43.1%), seguida del retraso eruptivo (18%) y en menor grado alteraciones en el esmalte.⁶

Se han informado casos con menor incidencia con paladar arqueado alto, hipoplasia en el paladar blando, labio fisurado y paladar hendido.

La calidad del esmalte no es buena y frecuentemente se nota en pacientes con Incontinencia Pigmenti, dando por resultado un alto índice de caries dental, sin embargo, algunos autores dicen lo contrario.⁷

Dentro de la anodoncia existe una incidencia elevada en ausencias de los incisivos laterales superiores y los premolares superiores e inferiores.

Russel y Fin en 1967, proponen una triada dentaria: la ausencia de dientes; dientes conoides y cúspides suplementarias en los dientes posteriores y anomalías en la erupción.⁸

Tabla 2. Anomalías dentales y faciales

Hipodoncia
Erupción retardada
Coronas en forma de clavija cónicas
Cúspides supernumerarias
Anomalías del esmalte
Dientes retenidos
Pérdida de la dimensión vertical
Hipoplasia mandibular o maxilar
Dentición mixta
Labio fisurado y paladar hendido uni o bilateral
Cejas y pestañas escasas
Protrusión labial

9

Es de suma importancia tener radiografías como la ortopantomografía, para poder dar un diagnóstico certero, además de ser necesario realizar un análisis de modelos y cefalometrías para diagnosticar posibles maloclusiones.

⁶ Domínguez A, Ob. Cit. pp: 293-7.

⁷ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁸ Freire, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

⁹ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

En éste tipo de pacientes existe una tendencia a clase III, por rotación hacia arriba de la mandíbula, al intentar la acomodación oclusal por la ausencia de dientes y producirse la migración de dientes al existir numerosos espacios edéntulos. Esto produce una disminución en la dimensión vertical y facilita la rotación mandibular.¹⁰



Fig. 21 Paciente de 3 años y 6 meses de edad, con dientes deciduos erupcionados en la cavidad bucal, excepto los OD 54, 55, 64, 84. ¹¹



Fig. 22 Displasia dentaria. ¹²

¹⁰ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

¹¹ Freire de Castilho, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

¹² Nso Roca AP, Baquero F, García MJ, Guerrero J, Guerrero J, Vicente M, Lucas R. *Incontinentia pigmenti. Initial and long-term characteristics*. An Pediatr (Barc). 2008 Jan;68(1):9-12. Spanish.



Fig. 23 Arcada superior. Se aprecia ausencia del 52 y 62 junto con dientes cónicos.



Fig. 24 Arcada inferior. Se aprecia ausencia del 71 y dientes cónicos.

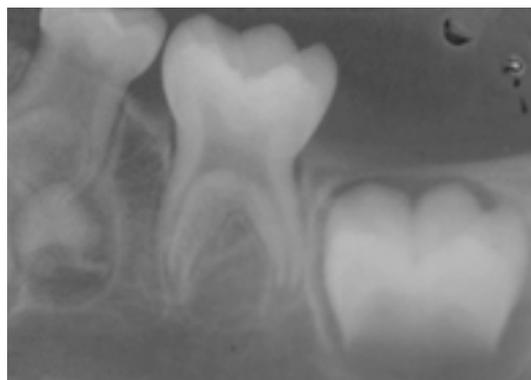


Fig. 25 Anomalía en la formación del germen dentario de 34 y taurodoncia del 74. No se aprecia germen del 35.¹³

¹³Domínguez A, Ob. Cit. pp: 293-7.

7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace a través de la clínica cutánea observando si existe salpullido, eritema, vesículas, ampollas, hiperpigmentación, etc.; conjuntamente considerando la edad del paciente y ayudada de otros análisis como los estudios en sangre (elevación de IgE, leucocitosis, eosinofilia, defecto en la quimiotaxis); estudios anatomopatológicos, como la biopsia del tejido cutáneo (granos de melanina libres en la zona de hiperpigmentación, la “espongiosis eosinofílica”, la disqueratosis); y estudio genético molecular (el estudio molecular del gen NEMO (IKBKG) locus Xq28).^{1 2 3}

Otros estudios de mucha utilidad para la evaluación oftalmológica y del SNC en pacientes con Incontinencia Pigmento son los estudios radiológicos, así como la tomografía computarizada de cabeza, imagenología de resonancia magnética, y angiografía con resonancia magnética..⁴

Tabla 1. Criterios diagnósticos de incontinencia pigmenti

No evidencia de IP en familiar femenino de 1.º grado
Criterios mayores:
– Rash neonatal típico: eritema y vesículas con eosinofilia
– Hiperpigmentación típica principalmente en tronco, blaschoide, que se resuelve en la pubertad
– Lesiones atróficas, sin vello, lineales
Criterios menores:
– Anomalías dentarias
– Alopecia
– Anomalías ungueales
– Patología retiniana
Evidencia de IP en familiar femenino de 1.º grado
– Presencia de rash típico neonatal, hiperpigmentación, lesiones atróficas, sin vello
– Alopecia vértex
– Anomalías dentarias
– Patología retiniana
– Abortos masculinos recurrentes

Fuente: Landy SJ, Dornai D⁵.

5

¹ Freire de Castilho, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

² Feito, Ob. Cit. pp: 112-5.

³ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

⁴ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁵ Feito , Ob. Cit. pp: 112-5.

7.1. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico en fases iniciales puede confundirse con otras enfermedades virulentas propias de la infancia; infecciones como la varicela congénita, el herpes simple o el impétigo bulloso. Sin embargo la varicela puede diferenciarse de la Incontinencia Pigmenti basándose en los resultados de cultivos bacterianos y virales como el test de Tzank.

Las pequeñas pápulas cutáneas vesiculares dan como diagnóstico de presunción una infección por herpes simple y generalmente se inicia una terapia con Aciclovir.

Las erupciones virulentas y bulosas en la epidermólisis hereditaria pueden ser relacionadas con un historial familiar con exposición a fármacos o a algún trauma, respectivamente; sin embargo, la epidermólisis bullosa es generalizada y se presenta desde el parto, entonces la biopsia de piel es necesaria para el diagnóstico definitivo.

Manifestaciones serias oftalmológicas y neurológicas, que involucran hemorragias retinales y edema cerebral, ha sido confundida con sacudidas en bebés y con padres con cargos de abuso infantil. La inflamación inicial dispareja y oscura en la piel antes de la vesiculación ha sido mal diagnosticada como equimosis en neonatos.

El diagnóstico diferencial para el estadio verrucoso de la Incontinencia Pigmenti incluye verrugas vulgares, nevo epidérmico lineal, y liquen estriado.

El diagnóstico diferencial para el tercer estadio, o hiperpigmentación, el panorama de la Incontinencia Pigmenti incluye las líneas de Blaschko. La hipermelanosis lineal y espiral es una condición eventual poco frecuente que afecta tanto a hombres como a mujeres. Los estadios vesicular y verrucoso no son observados en mosaicismos de pigmento.^{6 7}

⁶ Guerrero J. Ob. Cit. pp: 2003.

⁷ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

Diagnósticos Diferenciales de Incontinencia Pigmenti (IP), dependiendo la etapa que se considere.

ETAPA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
1	<p>Infecciosas: Impétigo ampolloso, herpes simples, varicela. Histiocitosis de Langerhans. Maltrato infantil. Trastornos inmunológicos: dermatitis herpetiforme, Epidermólisis ampullosa adquirida, Lupus eritematoso sistémico ampullosa, enfermedad IgA lineal ampullosa, penfigoide ampullosa, pénfigo vulgar. Epidermólisis ampullosa hereditaria. Mastocitosis ampullosa.</p>
2	<p>Verruga vulgar. Nevo epidérmico lineal. Líquen estriado.</p>
3	<p>Hipermelanosis lineal y espiral. Dermatopatía pigmentosa reticularis. Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn. Condrodisplasia punctata dominante ligada al X. Mosaicismo pigmentoso.</p>
4 (Varios)	Síndrome de Goltz.

8

7.2. Diagnóstico diferencial bucal

Las manifestaciones dentarias presentes en la Incontinencia Pigmenti son muy similares con aquellas que se encuentran en la displasia ectodérmica y en la sífilis congénita, como son: la hipodoncia, la microdoncia, el retraso en la dentición, malformaciones y dientes impactados.

En la sífilis congénita, los dientes deciduos nunca son afectados, por que la espiroqueta no atraviesa la barrera placentaria antes de la 18ª semana.

9

⁸ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

⁹ Freire, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

8. TRATAMIENTO Y CUIDADOS EN GENERAL

No hay auténtico protocolo sobre el manejo de la Incontinencia Pigmenti. La clínica cutánea cursa con resolución espontánea, y el tratamiento es sólo de apoyo.¹ El tratamiento es generalmente sintomático en forma de emolientes y antibióticos si se requieren por posibles infecciones locales.² Se recomienda un control oftalmológico para prevenir problemas oculares que pueden ser severos.³

Se debe tener cuidado especial con las infecciones serias, como Sinusitis con *Escherichia coli* y meningitis con *Actinomyces odontolyticus*, ya que ha sido informado en algunos casos con Incontinencia Pigmenti. Además, existen anomalías cardíacas, semejantes a la insuficiencia tricuspídea, ya que existen informes aislados, pero pueden acompañar a la Incontinencia Pigmenti.

Robers concluyó que los pacientes con Incontinencia Pigmenti tenían mas riesgo de padecer tumores malignos en la infancia antes de los 2 años de edad comparándola con la población pediátrica general.⁴

8.1. Tratamiento y cuidados en la Piel

La piel de los pacientes con IP no tiene gran problemática. Las lesiones en la piel mejoran espontáneamente, esto debe dar consuelo a los familiares del paciente.

En el estadio vesicular se recomienda maniobrar con vendajes estériles para prevenir infecciones bacterianas, además del uso de soluciones astringentes a modo de compresas; se sugiere que el empleo de antibióticos puede considerarse si las medidas higiénicas no fueron las adecuadas antes de la examinación clínica.

¹ Feito , Ob. Cit. pp: 112-5.

² Mane S. Incontinentia pigmenti. Indian Pediatr. 2006 Dec;43(12):1103-4.

³ Feito , Ob. Cit. pp: 112-5.

⁴ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

En el tratamiento, el uso de rayos láser para la hiperpigmentación debe ser evitado, ya que se ha informado que éste provoca lesiones con erupción vesiculobulosa extensiva.^{5 6}

8.2. Tratamiento y cuidados en las Uñas

Debido a la preocupación que existe sobre los posibles cambios en el hueso de la falange, zona subungueal y periungueal ocasionado por los tumores, éstos deben ser tratados inmediatamente. El tratamiento usual involucra escisión quirúrgica de los brotes, seguida por un raspado de hueso. En ocasiones pueden aparecer brotes purulentos por una infección bacteriana, por lo tanto se recomienda el drenado de éstos.

Aunque las recaídas no han sido informadas, nuevas lesiones podrían aparecer, requiriendo operaciones múltiples.

La desecación y raspado también pueden ser útiles en algunos casos. Adicionalmente, una solución completa sin recaídas ha sido reportada después del uso con Etreinate Oral por 6 meses. Malvey reportó que el tratamiento con Etreinate causó la resolución rápida del tumor sin recaídas posteriores a los 37 meses. Otra modalidad de tratamiento es retirar las lesiones con un rayo láser de dióxido de carbono ininterrumpidamente, ya que éste ha sido usado recientemente para fibromas múltiples en la zona periungueal.^{7 8}

8.3. Tratamiento y cuidados en los Ojos

Las recomendaciones específicas para la primera visita oftalmológica en pacientes con IP no ha sido determinada, aunque muchos autores acuerdan que las visitas regulares con un oftalmólogo pediátrico o un especialista retinal ante retinopatías prematuras debe ser desde el primer año de vida.

⁵ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 178.

⁶ Leyva, Ob. Cit. pp: 70-73.

⁷ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 178.

⁸ Young A, Ob Cit. pp: 726-729.

Además, el descubrimiento temprano de un desarrollo retinal vascular anormal y la intervención terapéutica en el momento oportuno son cruciales para la preservación de la vista. Tales pautas incluyen una revisión completa poco después del parto, seguidas por exámenes en intervalos de 3 a 4 meses, evaluación trimestral durante 1 año, y bianualmente durante 3 años, después de este tiempo el pronóstico para una visión normal es buena. La retinopatía proliferativa puede ser tratada con un rayo láser con fotocoagulación.⁹

8.4. Tratamiento y cuidados en el SNC

Estudios como la electroencefalografía en pacientes con Incontinencia Pigmenti con convulsiones pueden ser importantes para el diagnóstico y localización de lesiones en el SNC. Las convulsiones neonatales son un indicador importante para el pronóstico de desarrollo del paciente. Los ataques se desarrollan ocasionalmente en la infancia posterior o la adolescencia, pero de presentarlos, en general es fácil controlar con terapia de anticonvulsivos y no tener un deterioro en el SNC.¹⁰

⁹ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 178-179.

¹⁰ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 179.

9. TRATAMIENTO BUCAL

Los padres deben estar conscientes de que es muy común la erupción tardía, así como la ausencia de dientes. Se debe tener un cuidado especial para la anodoncia como es mantener una higiene bucal adecuada, con un escrupuloso cepillado dental y lingual; utilizar cepillos blandos y de buen tamaño (de acuerdo a la arcada del paciente), realizando movimientos suaves, en sentido vertical y circular; procurar el uso de hilo dental, tener un control de dieta por su estrecha relación con la caries que dependería de varios factores como son:

- ◆ Consistencia física de la dieta: cariogenicidad en relación a su adhesividad.
- ◆ Los alimentos entre comidas son más cariogénicos (sobre todo por las noches al descender la secreción salival).
- ◆ La frecuencia de ingestión de alimentos es proporcional al incremento de caries.

Según Katz, podemos establecer una escala de alimentos cariogénicos de más a menos según la adhesividad, azucaramiento, hora de ingesta, entre otros factores.

Debemos evitar productos azucarados muy elaborados, ya que estos facilitarán el acumulo de placa



Fig. 26 El Plato del Bien Comer.

favoreciendo la aparición de caries, abscesos, gingivitis, periodontitis, e inclusive, ocasionar una pérdida de inserción ósea del diente, movilidad

dental y por último, la necesidad de extraer dientes de ambas arcadas dentarias y por consiguiente una calidad de vida deficiente.

Una inadecuada alimentación y hábitos permisivos pueden afectar el desarrollo facial correcto, déficit en la masticación y problemas del lenguaje.

Se recomienda la evaluación radiológica a los 2 años de edad, así como la intervención bucal. Se debe incitar al paciente para que acuda a visitas dentales periódicas, efectuar tratamientos como control de placa, aplicaciones tópicas de flúor, utilización de colutorios con flúor, detartrajes, obturaciones, raspados y cureteados gingivales, uso de enjuagues con clorhexidina, etc., para mantener una adecuada salud gingival y periodontal.

En cuanto al tratamiento para la anodoncia, en niños se utilizan placas de acrílico a las que se le añaden dientes, accediendo una reconstitución estética, armónica y funcional; logrando un correcto desarrollo del hueso basal del maxilar hasta que se pueda realizar una prótesis implantosoportada. En adultos el tratamiento protésico puede ser con prótesis dentomucosoportada, puentes adhesivos, implantes de titanio para rehabilitación unitaria o como pilar de puente en rehabilitaciones prostodóncicas fijas. El implante sufre una osteointegración.^{1 2 3}

Es importante efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz de la patología dentaria para evitar complicaciones secundarias, con controles radiológicos desde los dos años de vida, realizando cirugía correctora en caso de ser necesario.⁴

¹ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

² <http://www.mapacalidad.com/consultoria/content/view/18/44>

³ Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

⁴ Feito, Ob. Cit. pp: 112-5.

9.1 Tratamiento en Maloclusiones

Estos pacientes tienden a maloclusiones de clase III, que se caracterizan por mesioclusión de los primeros molares inferiores, normalmente una oclusión invertida en el sector incisivo y dismorfosis esqueléticas asociadas.

El tratamiento va a depender de la edad, etiología o fase de la enfermedad.

En niños se logra intervenir de forma ortopédica sobre la estructura esquelética, según el caso, con mentonera, máscara facial, reguladores de función clase III; en edades más avanzadas con dentición mixta o permanente, podemos actuar a nivel dentario además de la ortopédica en algunas fases del tratamiento, con aparatología removible, tipo placas con arco de progenie, placas con resortes de vestibularización, brackets, etc., en situaciones de dismorfias esqueléticas severas se recurre al tratamiento quirúrgico, cirugía ortognática, que permitiría la armonización de la arcada superior con la inferior.

La anodoncia parcial puede tener beneficios con el tratamiento ortodóntico ya que nos permitiría modificar la posición de algunos dientes en las arcadas, abriendo espacios o cerrando diastemas, con técnica multibrackets, utilizarlos como punto de apoyo para una rehabilitación protésica, utilizar implantes o minitornillos autorroscantes de titanio, como anclaje para movimientos retrusivos e intrusivos.^{5 6}

⁵ Pipa, Ob Cit. pp: 211-215.

⁶ Domínguez A, Ob. Cit. pp: 293-7.



Fig. 27 Erupción tardía en un paciente de 14 años con tratamiento ortodóntico. Presenta mesiodens y diastemas, con una edad dental aparente de 7 años de edad. ⁷

⁷ Pacheco T, Levy M, Collyer J, Pizzi N, Parra C, Garay M, Aprea G, Moreno S, Mancini A, Paller A, Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol* Volume 55, Number 2, August 2006, pp: 251-255.

10. CONCLUSIONES

La Incontinencia Pigmenti es una alteración genética, considerada una genodermatosis del neuroectodermo poco frecuente. Ésta es producida por mutaciones en el gen NEMO localizado en el cromosoma Xq28, aquí se lleva acabo la protección celular contra la apoptosis y por lo cual se encuentra afectada. La herencia de esta enfermedad es dominante ligada a X, afectando mayormente a las mujeres, ya que en hombres suele ser mortal y en caso de presentarse son causados por mosaicismos o por el Síndrome de Klinefelter.

La identificación del gen NEMO ha proveído las bases para la investigación de la patofisiología molecular de la Incontinencia Pigmenti, en dónde vemos que aún existe un amplio terreno por explorar.

La manifestación clínica más característica es la cutánea, se presenta desde el nacimiento o a las primeras semanas de vida. Las lesiones cutáneas presenta cuatro estadios: Vesicular o inflamatorio, Verrucoso, Hiperpigmentado o Pigmentario, y por último, el Atrófico. Cada estadio cambia de ubicación, extensión y forma conforme pasa de un estadio a otro, aunque suele ubicarse en el tronco y las extremidades superiores e inferiores.

El 50-80% de los casos se acompañan de alteraciones extradermatológicas afectando a otros tejidos derivados del neuroectodermo. La mayoría de los pacientes desarrollan algún grado de displasia dental (anodoncia, dientes cónicos, retraso en la erupción dentaria); además, por las condiciones bucales pueden sufrir de maloclusiones. Las manifestaciones oculares también se hacen presentes especialmente el estrabismo, la hipopigmentación retiniana, retinopatía proliferativa y cataratas. Las alteraciones neurológicas son menos frecuentes, pero de presentarse existe epilepsia, retraso psicomotor, parálisis espástica o ataxia, entre otras.

Las manifestaciones cutáneas y no cutáneas nos ayudarán a comprender los procesos de esta enfermedad. Todas éstas ocasionan un déficit en la calidad de vida.

El diagnóstico se realizará mediante biopsia cutánea que revelará pigmento libre, melanófagos y eosinófilos en la dermis. En los análisis clínicos, sobre todo en la sanguínea el hallazgo más frecuente es la leucocitosis con eosinofilia.

El pronóstico dependerá del grado de alteración neurológica y ocular en que se encuentre el paciente, así como la evolución de la enfermedad; entre más temprano sea su diagnóstico, éste tendrá un mejor pronóstico.

El diagnóstico precoz es esencial y lo más importante para llegar a éste es la sospecha clínica; sin embargo, cada estadio de la enfermedad tiene su propio diagnóstico diferencial, retrasando el diagnóstico; por eso es importante realizar los exámenes necesarios como la biopsia cutánea.

El tratamiento de esta enfermedad es sintomático, controlando las alteraciones sistémicas asociadas.

Los pacientes con Incontinencia Pigmenti deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario constituido además del neonatólogo por un dermatólogo, un estomatólogo, un oftalmólogo, un neurólogo y un genetista.^{1 2 3}

Es importante para la comunidad odontológica que las manifestaciones bucales puedan ser un hallazgo sin mayor implicación clínica en muchos de los casos, pero también puede acompañar a algún síndrome o enfermedad, por lo que el examen minucioso en estos pacientes nos permitirá hacer un diagnóstico adecuado,⁴ además de poder distinguirla de otras formas de displasias ectodérmicas.⁵

¹ Estévez I, Ob. Cit. pp: 9 (2).

² Berlin AL, Ob. Cit. pp: 169 – 190.

³ Nso Roca AP, Baquero F, García MJ, Guerrero J, Guerrero J, Vicente M, Lucas R. *Incontinentia pigmenti. Initial and long-term characteristics*. An Pediatr (Barc). 2008 Jan;68(1):9-12. Spanish.

⁴ Arenas, Ob. Cit. pp: E122-9.

⁵ Freire, Ob. Cit. pp: Vol 43 No. 2.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Alonso P, Castrillo S, Álvarez P, Adán R, Aragón MP. ***Incontinencia Pigmento. Presentación neonatal.*** Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Vol. 46 No. 195, 2005.
2. [Aradhya S](#), [Woffendin H](#), [Jakins T](#), [Bardaro T](#), [Esposito T](#), [Smahi A](#), [Shaw C](#), [Levy M](#), [Munnich A](#), [D'Urso M](#), [Lewis RA](#), [Kenwick S](#), [Nelson DL](#). ***A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations.***[Hum Mol Genet.](#) 2001 Sep 15;10(19):2171-9.
3. Arenas ML, Vallejo B, Hernández E, Gálvez A, Montoya LA. ***Incontinentia Pigmenti (IP2): Familiar case report with affected men. Literatura review.*** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10 Suppl2: E122-9.
4. Berlin AL, Paller AS, Chan LS, ***Incontinentia Pigmento: A review and update on the molecular basis of pathophysiology.*** J Am Acad Dermatol, August Vol 47. N. 2, 2002, pp: 169 – 190.
5. [Bodak N](#), [Hadj-Rabia S](#), [Hamel D](#), [Prost Y](#), [Bodemer C](#). ***Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti: an unusual phenomenon and a fascinating pathologic mechanism.***[Arch Dermatol.](#) 2003 Feb;139(2):201-4.
6. [Buinauskiene J](#), [Buinauskaite E](#), [Valiukeviciene S](#). ***Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates.***[Medicina \(Kaunas\).](#) 2005;41(6):496
7. De Lara GS. ***Corpus de anatomía humana general.*** Volumen II. 1ª ed. México: Editorial Trillas; 1997. Cap. 11. Aparato Tegumentario, pp: 231-239.
8. [Domínguez A](#), [Aznar T](#), [Cabrera E](#). ***General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report.***[Med Oral.](#) 2002 Jul-Oct;7(4):293-7.
9. [Dupuis S](#), [Corradini N](#), [Hadj-Rabia S](#), [Fournet JC](#), [Faivre L](#), [Le Deist F](#), [Durand P](#), [Döffinger R](#), [Smahi A](#), [Israel A](#), [Courtois G](#), [Brousse N](#), [Blanche](#)

- [S](#), [Munnich A](#), [Fischer A](#), [Casanova JL](#), [Bodemer C](#). ***Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother.*** [Pediatrics](#). 2002 Jun;109(6):e97.
10. Estévez I, Oropesa OL, Sanchèn A. ***Incontinencia Pigmento en el Neonato. Informe de un caso.*** Hospital Provincial Ginecobstétrico “Ana Betancourt de Mora”. Archivo Médico de Camagüey 2005; 9 (2).
11. [Faloyin M](#), [Levitt J](#), [Bercowitz E](#), [Carrasco D](#), [Tan J](#). ***All that is vesicular is not herpes: incontinentia pigmenti masquerading as herpes simplex virus in a newborn.*** [Pediatrics](#). 2004 Aug;114(2):e270-2.
12. [Feito M](#), [García J](#), [Bravo ER](#), [Vera A](#), [Lucas R](#). ***Incontinentia pigmenti: three new cases that demonstrate it is not only a matter of women.*** [Actas Dermosifiliogr](#). 2007 Mar;98(2):112-5.
13. Freire AR, Marchi IM, Vanin CF, ***Incontinentia Pigmenti en una Niña Brasileña.*** Acta Odontológica Venezolana, Vol 43 No. 2 /Brasil, 2005.
14. [Gómez C](#), [Eirís J](#), [Blanco O](#), [Del Río E](#), [Fernández V](#), [Castro M](#). ***Hypomelanosis of Ito. A possibly under-diagnosed heterogeneous neurocutaneous syndrome.*** [Rev Neurol](#). 2004 Feb 1-15;38(3):223-8.
15. Guerrero J. Incontinencia Pigmento (Sd. de Bloch-Sulzberger). ***Caso No. 41 Diagnóstico y comentarios.*** Hospital infantil La Paz, Madrid, 2003.
16. [Hadj-Rabia S](#), [Froidevaux D](#), [Bodak N](#), [Hamel D](#), [Smahi A](#), [Touil Y](#), [Fraitag S](#), [de Prost Y](#), [Bodemer C](#). ***Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti.*** [Arch Dermatol](#). 2003 Sep;139(9):1206-8.
17. Happle, R. ***Mosaicismo cutáneo: concepto y consecuencias clínicas,*** Alemania.
18. [Hegde SK](#), [Bhat SS](#), [Soumya S](#), [Pai D](#). ***Incontinentia pigmenti.*** [J Indian Soc Pedod Prev Dent](#). 2006 Jun;24(2 Suppl):S24-6.
19. Kaczala G, Messer MA, Poskitt KJ, Prendiville J, Gardiner J, Senger C. ***Therapy resistant neonatal seizures, linear vesicular rash, and unusually early neuroradiological changes: incontinentia pigmenti. A***

- case report, literature review and insight into pathogenesis.* Eur J Pediatr (2008) 167:979–983.
20. [Kim BJ](#), [Shin HS](#), [Won CH](#), [Lee JH](#), [Kim KH](#), [Kim MN](#), [Ro BI](#), [Kwon OS](#). ***Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases.*** [J Korean Med Sci](#). 2006 Jun;21(3):474-7.
21. Letters to nature. ***The International Incontinentia Pigmenta (IP) Consortium***, NATURE |VOL 405 | 25 MAY 2000 |www.nature.com
22. Leyva M, Cortez F, Carahyua D. ***Incontinentia pigmenti. Case report.*** Dermatol Peru 2006; Vol. 16 (1):70-73.
23. Lisker R, Arrendares S, ***Introducción a la genética humana.*** 2ª edición, México, Editorial El Manual Moderno, 2001, pp: 13-49 y 113-125.
24. [Lorda I](#), [Paula M](#), [Bardaro T](#), [Martín R](#), [Villegas C](#), [Ayuso C](#). ***Incontinentia pigmenti associated with Klinefelter's syndrome.*** [An Esp Pediatr](#). 2001 Aug;55(2):177-8.
25. M. Rola, T. Martins, M.J. Melo, R. Gomes, J. Rozeira y A Souto. ***Incontinentia pigmentaria.*** Unidades de Neonatología y Neuropediatría. Servicio de Pediatría. An Pediatr (Barc) 2004; 60 (6): 591-603.
26. Mancini, Anthony J, Lawley L, Uzel G. ***X-Linked Ectodermal Dysplasia UIT Immunodeficiency Caused by NEMO Mutation: Early Recognition and Diagnosis***, Archives of Dermatology, Volume 144(3), March 2008, pp: 342–346
27. [Mane S](#). ***Incontinentia pigmenti.*** [Indian Pediatr](#). 2006 Dec;43(12):1103-4.
28. [Mayer EJ](#), [Shuttleworth GN](#), [Greenhalgh KL](#), [Sansom JE](#), [Grey RH](#), [Kenwrick S](#). ***Novel corneal features in two males with incontinentia pigmenti.*** [Br J Ophthalmol](#). 2003 May;87(5):554-6.
29. [Nenci A](#), [Huth M](#), [Funteh A](#), [Schmidt-Supprian M](#), [Bloch W](#), [Metzger D](#), [Chambon P](#), [Rajewsky K](#), [Krieg T](#), [Haase I](#), [Pasparakis M](#). ***Skin lesion development in a mouse model of incontinentia pigmenti is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and requires TNF signaling.*** [Hum Mol Genet](#). 2006 Feb 15;15(4):531-42. Epub 2006 Jan 6.

30. [Nso Roca AP](#), [Baquero F](#), [García MJ](#), [Guerrero J](#), [Guerrero J](#), [Vicente M](#), [Lucas R](#). ***Incontinentia pigmenti. Initial and long-term characteristics.*** An Pediatr (Barc). 2008 Jan;68(1):9-12. Spanish.
31. Pacheco T, Levy M, Collyer J, Pizzi N, Parra C, Garay M, Aprea G, Moreno S, Mancini A, Paller A, ***Incontinentia pigmenti in male patients.*** J Am Acad Dermatol Volume 55, Number 2, August 2006, pp: 251-255.
32. Passarge E. ***Genética Texto y Atlas.*** 2ª edición, Editorial Médica Panamericana, México, 2004, pp: 3.
33. [Pettigrew R](#), [Kuo HC](#), [Scriven P](#), [Rowell P](#), [Pal K](#), [Handyside A](#), [Braude P](#), [Ogilvie CM](#). ***A pregnancy following PGD for X-linked dominant [correction of X-linked autosomal dominant] incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): case report.*** Hum Reprod 2001 Jun;16(6):1308.
34. Pipa A, González M, López E, Fernández J. ***Incontinencia Pigmentaria. Consideraciones odontoestomatológicas: Profilaxis y terapéutica.*** Av Odontoestomatol v. 21 n. 4 Madrid jul-ago, 2005, pp: 211-215.
35. [Smahi A](#), [Courtois G](#), [Rabia SH](#), [Döffinger R](#), [Bodemer C](#), [Munnich A](#), [Casanova JL](#), [Israël A](#). ***The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes.*** [Hum Mol Genet.](#) 2002 Oct 1;11(20):2371-5.
36. [Wolf NI](#), [Krämer N](#), [Harting I](#), [Seitz A](#), [Ebinger F](#), [Pöschl J](#), [Rating D](#). ***Diffuse cortical necrosis in a neonate with incontinentia pigmenti and an encephalitis-like presentation.*** [AJNR Am J Neuroradiol.](#) 2005 Jun-Jul;26(6):1580-2.
37. Young A, Manolson P, Cohen B, Klapper M, Barrett. ***Painful subungal dyskeratotic tumors in incontinentia pigmenti.*** J AM ACAD DERMATOLOGY, 2005 April; 52 (4): 726-729.

38. <http://archivo.elnuevodiario.com.ni/2004/marzo/03-marzo-2004/sexualidad/sexualidad3.html>
39. <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=c905f6c8-fb81-4c5f-9ac5-57abe8fde16b&chunkiid=103473>
40. <http://www.dnaftb.org/dnaftb/images/13bio.gif>
41. http://www.rush.edu/spanish/images/si_0390.gif
42. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071793082004000100003&script=sci_arttext
43. <http://www.todomonografias.com/images/2007/03/a1006.gif>
44. <http://www.mapacalidad.com/consultoria/content/view/18/44>
45. <http://usuarios.lycos.es/disarcos/bifida%5B3%5D.jpg>

GLOSARIO

- **Aplasia:** Desarrollo incompleto o defectuoso de un órgano o parte de él.
- **Apoptosis:** Denominada también como muerte celular programada.
- **Ataxia:** quiere decir torpeza o pérdida de coordinación.
- **Condrodisplasia:** Retardo e irregularidad en la formación del cartílago.
- **Condrodistrofia:** Enfermedad ósea en la que el desarrollo del cartílago se ve alterado por causas genéticas, mecánicas o metabólicas.
- **Dermatopatía pigmentosa reticularis:** Trastorno raro, autosómico dominante y se caracteriza por una hiperpigmentación reticular principalmente en el tronco y otras alteraciones como alopecia, pigmentación de la mucosa oral, alteraciones oculares, hiperqueratosis palmoplantar, placas eritematosas y atróficas con descamación sobre las articulaciones. Se ha reportado la presencia de enfermedad periodontal grave y la formación de bulas traumáticas.
- **Disqueratosis:** Es la queratinización prematura y defectuosa de queratinocitos individuales.
- **Efecto Lyon:** Inactivación aleatoria del cromosoma X durante el desarrollo precoz.
- **Emolientes:** Son combinaciones de agua, aceites y grasas que ayudan a humectar la piel y a restaurar el aceite perdido por la deshidratación cutánea. Se presentan en forma de pomadas, lociones, sustitutos para el jabón y aceites para el baño. Por lo general no contienen ningún producto farmacológico.
- **Enfermedad de Grover:** Alteración cutánea temporal poco frecuente que consiste en la formación de pequeñas lesiones rojas firmes, elevadas y descamativas sobre la piel. Se localiza en tronco y se encuentra principalmente en los varones mayores de cuarenta años.

- **Epidermólisis ampollosa:** Grupo de enfermedades hereditarias en las que se desarrollan ampollas en la piel como respuesta a un trauma menor.
- **Equimosis:** También llamado moretón o contusión, es el [sangrado](#) dentro de la [piel](#) o las [membranas mucosas](#), debido a la ruptura de vasos sanguíneos como consecuencia de haber sufrido algún golpe.
- **Esclerodactilia:** Endurecimiento de las yemas de los dedos de pies y manos.
- **Etretinate:** Derivado sintético de la vitamina A usada como tratamiento oral en la psoriasis (infección cutánea). Un nombre comercial es el Tegison®.
- **Hipermelanosis lineal y espiral:** Trastorno de la pigmentación caracterizado por la presencia de máculas hiperpigmentadas, que aparecen a las pocas semanas de vida, y que dibujan un patrón reticulado siguiendo las líneas de Blaschko.
- **Hiperqueratosis:** Trastorno caracterizado por el engrosamiento de la capa externa de la piel, que está compuesta de queratina. Puede ser efecto de uso anormal, inflamación crónica o trastornos genéticos.
- **Histiocitosis de Langerhans:** También conocida como Histiocitosis X, es un grupo de enfermedades entre las cuales se encuentran comprendidas el Granuloma Eosinofílico, la enfermedad de Hand-Schuller y la Enfermedad de Letterer-Siwe. Clínicamente puede presentarse como lesiones líticas monofocales o como lesiones multifocales y diseminadas que comprometen órganos tales como: Bazo, Hígado, Pulmón, Sistema Gastrointestinal, Sistema Nervioso Central, etc.
- **Idiocia:** Grave forma de insuficiencia mental, congénita o adquirida, tras una lesión cerebral en la primera infancia.
- **Líneas de Blaschko:** Tipo de crecimiento de la piel que se observa en el mosaicismo funcional dependiente del cromosoma X.

- **Líquen estriado:** Dermatitis adquirida unilateral que ocurre en niños alrededor de los 2 años de edad; se caracteriza por la presencia de numerosas pápulas pequeñas, blanquecinas o eritematosas, de superficie plana y de aspecto liquenoide que se agrupan de forma lineal siguiendo las líneas de Blaschko. Generalmente es asintomático.
- **Lupus eritematoso:** Enfermedad autoinmunitaria, los síntomas varían de una persona a otra y pueden aparecer y desaparecer. La condición puede afectar primero a un órgano o a un sistema corporal y otros pueden resultar comprometidos posteriormente.
- **Mastocitosis:** Enfermedad caracterizada por una proliferación excesiva de mastocitos. El incremento generalmente se localiza en piel, aunque puede afectar a otros órganos
- **Test de Tzank:** Consiste en el estudio microscópico de las células obtenidas en la base de vesículas o ampollas, mediante la tinción de Giemsa o azul de toluidina.
- **Microcefalia:** Trastorno neurológico en el cual la circunferencia de la cabeza es más pequeña que el promedio para la edad y el sexo del niño.
- **Nevo epidérmico:** Caracterizado por presentar neoformaciones verrugosas y eritematosas además de desarrollar una reacción inflamatoria de origen desconocido. Su frecuencia es baja, predomina en mujeres y puede ser congénito o aparecer durante la adolescencia.
- **Nistagmus:** Movimiento incontrolado e involuntario de los ojos.
- **Parálisis espástica:** Se produce cuando las células nerviosas de la capa externa del cerebro o corteza no funcionan correctamente; teniendo dificultad para controlar algunos o todos sus músculos.
- **Paresia:** Parálisis parcial o incompleta que se manifiesta por una simple disminución de la fuerza muscular.
- **Pénfigo vulgar:** Enfermedad auto-inmune ampollosa, muco cutánea, de carácter crónico, donde las lesiones de la mucosa bucal pueden anteceder las lesiones cutáneas.

- **Quimiotaxis:** Fenómeno en el cual las [bacterias](#) y otras [células](#) de organismos uni o multicelulares dirigen sus movimientos de acuerdo a ciertas sustancias químicas en su medio ambiente.

- **Sindactilia:** Fusión congénita o accidental de 2 o más dedos entre si.

- **Síndrome de Goltz:** También llamada hipoplasia dérmica focal (HDF). Es una rara genodermatosis asociada a trastornos de múltiples órganos. La atrofia de la dermis y la distribución lineal de las lesiones que siguen las líneas de Blascko constituyen los marcadores clínicos del Síndrome. A estas manifestaciones cutáneas se asocian malformaciones óseas, oculares y dentarias.

- **Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn:** Poiquilodermia congénita muy rara que se transmite de manera autosómica dominante. Es una forma de displasia ectodérmica que afecta a piel, glándulas sudoríparas, uñas y dientes. Se diferencia de la *incontinentia pigmenti* por el hecho de presentarse en hombres y mujeres por igual y de ir acompañado de queratoderma palmoplantar, hipohidrosis y anomalías de los dientes.

- **Uveítis:** Inflamación de cualquier parte del tracto úvea (iris, cuerpo ciliar o coroides).

- **Verrugas vulgares:** Lesiones ocasionadas por proliferación de piel causadas por el virus papiloma humano (VPH).