



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA  
DE PACIENTES MEXICANOS CON *INCONTINENTIA PIGMENTI***

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA  
DRA. LETICIA LARA MENDOZA**

**TUTOR DE TESIS  
Dr. en C. MIGUEL ÁNGEL ALCÁNTARA ORTIGOZA**

**CO-TUTOR DE TESIS  
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ**



MÉXICO, D.F., 2014



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.

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA  
DE PACIENTES MEXICANOS CON *INCONTINENTIA PIGMENTI*



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



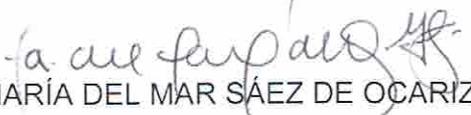
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN  
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



Dr. en C. MIGUEL ÁNGEL ALCÁNTARA ORTIGOZA  
TUTOR DE TESIS



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ  
CO-TUTOR DE TESIS

México D.F. a 22 de septiembre del 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, mis hermanas y mi sobri, porque su amor a la distancia me envuelve y los siento siempre muy cerca de mí, los amo familia hermosa.

A mi suegra Estela, pues ella es cómplice de los proyectos que hemos planeado para nuestro futuro, sin ella muchos de esos proyectos no serían realizables.

A mi Espocho, por ser el motor de mi vida, por ser mi mejor amigo y compañero, por darme ánimos todos los días, por hacer que cada día sea perfecto, te amo more.

A mi Jochito, pues con sólo una sonrisa hace que cualquier cosa sea posible, porque es la mejor co-creación de mi vida y mi mayor orgullo.

A mis tutores de tesis, Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez y Dr. Miguel Angel Alcántara Ortigoza, por ayudarme a ver materializado este proyecto, sin su ayuda no hubiese alcanzado esta meta.

Y por último y no por eso menos importante, gracias a Dios por estar conmigo y llevarme siempre de su mano...

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>16</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>16</b>
<b>Justificación</b>	<b>17</b>
<i>Objetivos</i>	<b>17</b>
<i>Hipótesis</i>	<b>18</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
<b>Diseño del estudio</b>	<b>19</b>
<b>Población</b>	
<i>Población objetivo</i>	<b>19</b>
<i>Población elegible</i>	<b>19</b>
<i>Tamaño de la muestra</i>	<b>19</b>
<b>Criterios de selección</b>	
<i>Criterios de inclusión</i>	<b>19</b>
<i>Criterios de exclusión</i>	<b>20</b>
<b>Ubicación del estudio</b>	<b>20</b>
<b>VARIABLES</b>	<b>21</b>
<b>Procedimientos del estudio</b>	<b>24</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>29</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>29</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>45</b>

## RESUMEN

### CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON *INCONTINENTIA PIGMENTI*

Lara-Mendoza L.,\* Alcántara-Ortigoza MA.,\*\* Sáez de Ocariz M.,\*\*\* Ruiz-Maldonado R\*\*\*\*

\*Residente de Dermatología Pediátrica \*\*Tutor de tesis \*\*\*Co-tutor de Tesis \*\*\*\*Profesor Titular

**Introducción.** La *Incontinentia Pigmenti* (IP) es una enfermedad multisistémica rara que en el Instituto Nacional de Pediatría se estima tiene una frecuencia acumulada de 1.8 casos por año. Las manifestaciones cutáneas se han dividido clásicamente en 4 etapas: vesicular, queratósica, hiperpigmentada y la hipopigmentada. Además se acompaña de manifestaciones extracutáneas en dientes, ojos y sistema nervioso central. Esta enfermedad tiene un patrón de herencia dominante ligada al X, generalmente letal en varones, y la cual se atribuye en el 80% de los casos a una delección recurrente de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* ( $\Delta 4-10$ ) originada durante la meiosis paterna. Sin embargo, en pacientes mexicanos con IP no se conocen las mutaciones responsables, ni el fenotipo condicionado.

**Objetivo.** Determinar las características clínicas, mutaciones y polimorfismos presentes en una muestra de pacientes mexicanos con diagnóstico de IP.

**Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo.

**Lugar.** Servicio de Dermatología y Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría.

**Método.** Se hizo una evaluación clínica dermatológica, neurológica, oftalmológica y dental para asentar las características fenotípicas de los pacientes diagnosticados con IP, posteriormente se realizó un estudio genealógico y finalmente se obtuvo el DNA genómico tanto del caso índice como de sus familiares de primer grado (padres y hermanos). La búsqueda de  $\Delta 4-10$  se realizó mediante un ensayo de PCR múltiple con tres primers previamente publicados y el cual amplifica un segmento control y uno específico de 1,045 pares de bases derivado del alelo *NEMO* con la  $\Delta 4-10$ .

**Resultados.** De los 10 casos índice incluidos el 100% fueron del género femenino, con edades comprendidas de los 4 a los 264 meses. Todas las pacientes se encontraban en la etapa de 3 de IP. Las anomalías de anexos cutáneos se presentaron en el 50%, de las cuales las cejas y pestañas escasas fue la presentación más común (30%). De las alteraciones neurológicas presentes en el 50% de las pacientes las crisis convulsivas fueron la manifestación más común (40%); con respecto a los defectos oculares se presentaron en 4 pacientes (40%), que involucraron anomalías pigmentarias y vasculares de retina como las más frecuentes; finalmente las anomalías dentarias se presentaron en el 50%, con el hallazgo de dientes cónicos como la alteración más frecuente. La severidad máxima de la enfermedad de las pacientes estudiadas fue de 9 en 1 paciente, con una mínima de 0 en 2 pacientes (20%); sólo 3 de ellas presentaron una escala de severidad mayor a 5. Se captaron a 8 madres de las pacientes; en ninguna de ellas se corroboró el diagnóstico clínico de IP. Ninguna de las pacientes y madres sometidas a la prueba de PCR múltiple revelaron el fragmento de 1,045 pb en al menos dos ensayos; sólo se obtuvo el amplicón control de 733 pb correspondiente al alelo *NEMO* sin la delección, aunque no se dispuso de un DNA control con la delección.

**Conclusiones.** En nuestra serie de casos, la frecuencia de las etapas cutáneas 1, 2 y 3, así como las manifestaciones neurológicas, oculares, dentarias, ungueales y de cabello fueron similares a lo previamente reportado en la literatura. La no disponibilidad de un DNA control positivo para la  $\Delta 4-10$  en el gen *NEMO*, obliga a corroborar por otras metodologías la ausencia de esta mutación en las pacientes analizadas, aunque ello podría relacionarse al hallazgo de que 6 pacientes mostraron un índice de severidad  $<5$  o a la presencia de otro tipo de mutaciones no identificables por la metodología empleada.

**Palabras clave:** *Incontinentia pigmenti*, gen *NEMO*, población mexicana.

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes.

#### 1. Generalidades

La *Incontinentia pigmenti* (IP) es una genodermatosis multisistémica rara, conocida también como síndrome de Bloch Sulzberger, en honor a los primeros médicos en describir la enfermedad en 1926<sup>1</sup> y 1928<sup>2</sup>, respectivamente. Su nombre hace referencia al hallazgo histopatológico de caída o incontinencia del pigmento observada en biopsias de piel de los pacientes afectados; sin embargo, existen una gran variedad de manifestaciones extracutáneas, las cuales involucran comúnmente a los dientes, los ojos, el sistema nervioso central (SNC) y otros órganos.<sup>3</sup>

Su prevalencia exacta es desconocida pero hay más de 700 casos reportados en la literatura mundial. Afecta a todas las razas y predomina en las mujeres ya que usualmente es letal en los varones, aunque existen cerca de 39 casos reportados en estos últimos.<sup>4,5</sup>

#### 2. Etiología y fisiopatogenia

En la década de los 90s se distinguían 2 formas de IP. La forma esporádica (IP1) y la forma hereditaria (IP2). La IP1 está localizada en Xp11<sup>6</sup> y presenta alteraciones pigmentarias cutáneas sin fase inflamatoria previa, por lo que actualmente se considera una forma de mosaicismo cromosómico y pigmentario denominado hipomelanosis de Ito, sin relación con IP.<sup>7-9</sup>

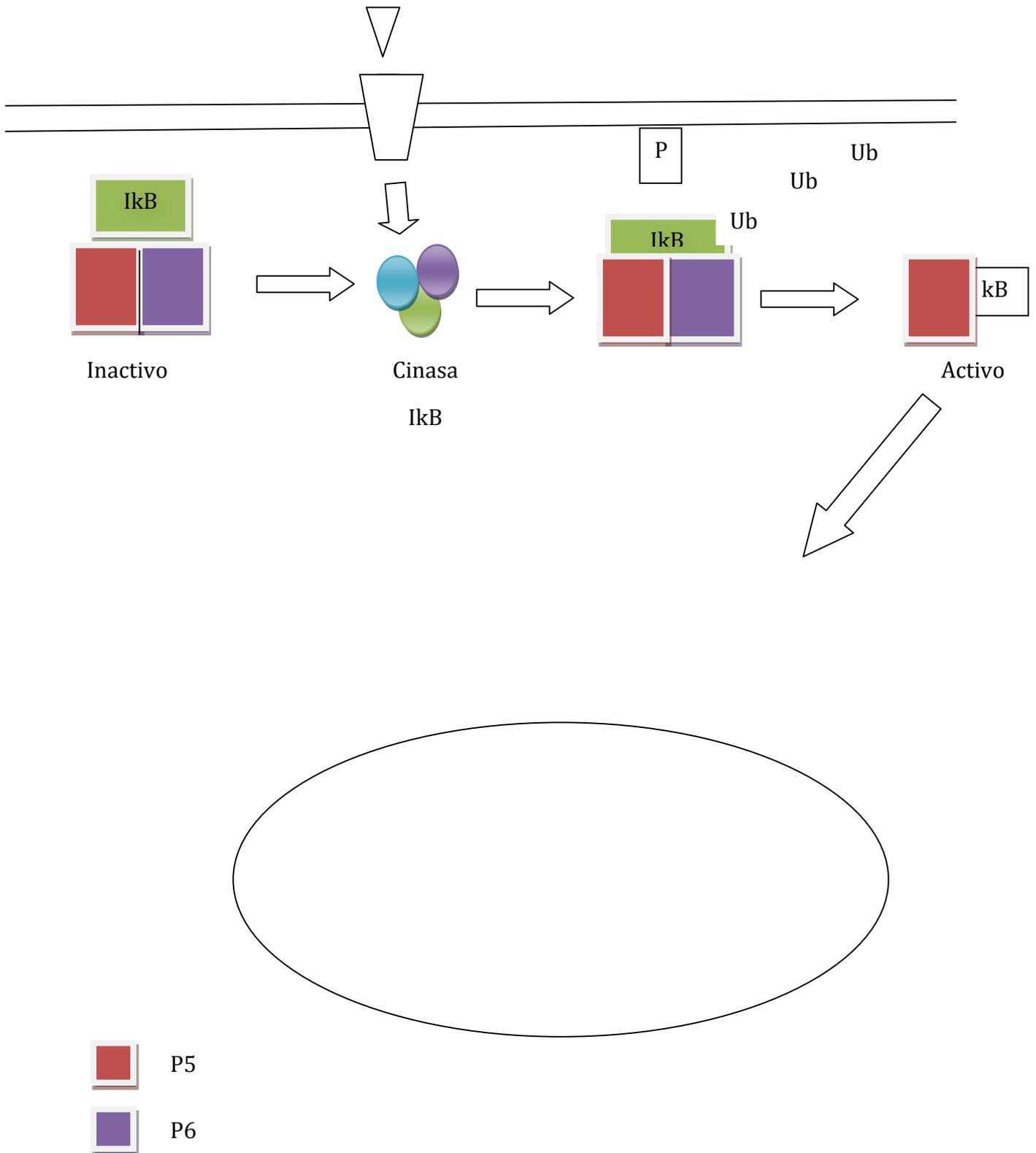
La IP2 tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X, generalmente letal en varones, aunque la supervivencia en algunos varones se debe a la presencia del síndrome de Klinefelter (47,XXY), a un estado de mosaico génico somático o por alelos hipomórficos o con pérdida parcial de la función. En estos varones las presentaciones clínicas pueden variar desde IP hasta displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia (DEHI).<sup>10-12</sup> El gen responsable fue mapeado en 1989 en Xq28<sup>13</sup> y la secuencia completa del gen *NEMO* (*NF- $\kappa$ B essential modulator*, por sus siglas en inglés) se descifró por completo en el año 2000, al tiempo que se documentó una mutación recurrente en el 80% de los casos índice consistente en una deleción originada durante la meiosis paterna, que elimina los exones 4 al 10 (delEX4\_EX10).<sup>14</sup>

### **Función del gen *NEMO***

El gen *NEMO* está localizado a 200 kilobases proximal al locus del factor VIII y al del gen de la enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa y se transcribe en la dirección opuesta. Es un gen que no escapa a la inactivación del cromosoma X y se organiza en 10 exones distribuidos a lo largo de 23kb de Xq28. Los tres primeros exones son no codificantes y el gen cuenta con un inicio alternativo de la transcripción.

El gen codifica para la proteína NEMO la cual es una subunidad de la cinasa que se requiere para la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y es crucial para muchas vías inmunológicas, inflamatorias y apoptóticas.<sup>15</sup> Las células que tienen la mutación son refractarias al estímulo activador de NF- $\kappa$ B y son sensibles a la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).<sup>15</sup>

El NF $\kappa$ B tiene varias funciones y numerosos genes blanco, dentro de los cuales se incluyen factores antiapoptóticos que son relevantes en la fisiopatología de la IP.<sup>15-19</sup> Su activación parece conferir protección contra la apoptosis inducida por la familia de citocinas del TNF-alfa. La mutación por delección de los exones 4 a 10 genera una proteína NEMO trunca lo que condiciona que las células sean susceptibles a señales apoptóticas (ver **FIGURA 1**).<sup>17-19</sup> De esta manera, la clona celular aberrante se elimina por apoptosis, y las lesiones cutáneas presentes al nacimiento curan eventualmente después de la eliminación de las células que expresan el alelo *NEMO* mutado, pues éstas son reemplazadas por células que expresan el alelo *NEMO* normal, lo cual explica las fases de la IP en la piel.<sup>7,16,20</sup>



**Figura 1.** La activación del NFκB parece conferir protección contra la apoptosis inducida por la familia de citocinas del TNF-alfa. La mutación por delección de los exones 4 a 10 genera una proteína *NEMO* trunca lo que condiciona que las células sean susceptibles a señales apoptóticas.

### **3. Manifestaciones clínicas**

La expresividad de las manifestaciones clínicas varía considerablemente incluso entre los miembros de una misma familia. Dichas diferencias en la expresividad se han atribuido al patrón de inactivación del cromosoma X en las mujeres que resulta en un mosaicismo funcional.<sup>16</sup> Durante las primeras semanas de gestación, cada célula determina que cromosoma X se expresará, con una expansión clonal de esa célula progenitora a través de líneas de desarrollo embrionario, manifestadas en la piel como líneas de Blaschko.<sup>21</sup> La expresión refleja el porcentaje de células progenitoras que expresan el cromosoma X mutado, así cuando se observan manifestaciones severas de la enfermedad se relaciona a que un gran porcentaje de las células ectodérmicas expresan el alelo *NEMO* mutado. Por otro lado, la severidad de la enfermedad en los hombres sobrevivientes afectados, generalmente no es mayor que la de las mujeres.<sup>22</sup>

#### **a) Manifestaciones cutáneas**

Las manifestaciones cutáneas están presentes en casi todos los pacientes con IP, sin embargo su ausencia no excluye el diagnóstico. Clásicamente se describen 4 etapas, pero éstas no necesariamente ocurren y en ocasiones se pueden sobreponer.

La primera etapa, también conocida como vesicular, vesículoampollosa o inflamatoria, ocurre en aproximadamente 90% de los casos, generalmente dentro de las 2 primeras semanas de vida extrauterina aunque en raros casos se ha reportado su aparición después del año de edad.<sup>16</sup> Esta etapa se caracteriza por eritema, vesículas y ampollas distribuidas en un patrón lineal que pueden estar en el

tronco, las extremidades y la piel cabelluda. Las ampollas generalmente dejan de producirse hacia los 4 meses de edad. Puede haber recurrencias menos severas durante la niñez, especialmente durante alguna enfermedad febril.<sup>23</sup>

La segunda etapa, conocida como verrucosa, ocurre en aproximadamente 70% de los pacientes, con un pico de presentación entre las 2 y 6 semanas de vida. Conforme las ampollas involucionan y se vuelven queratósicas, aparecen pápulas verrugosas, distribuidas en un patrón lineal, que afectan en el 92% de los casos a las extremidades, especialmente las inferiores; rara vez se afectan el tronco y la piel cabelluda. La mayoría de las lesiones verrucosas desaparecen a los 6 meses de edad, con una duración de varias semanas.<sup>24</sup>

La tercera etapa, de hiperpigmentación, ocurre en aproximadamente el 98% de los pacientes con IP. Un bajo porcentaje de pacientes presenta esta fase sin lesiones de las fases antecedentes, y se ha sugerido que estos pacientes desarrollaron estas etapas previas *in utero*.<sup>25</sup> Las lesiones típicas son manchas hiperpigmentadas, tanto en formas espirales como lineales que siguen las líneas de Blaschko. La topografía más común incluye al tronco y las extremidades. Debido a que generalmente aparecen en sitios sin lesiones previas de IP, no se considera como una hiperpigmentación postinflamatoria. Esta etapa comúnmente empieza entre las 12 y 26 semanas de edad, con persistencia de las lesiones por varios años, con resolución en la pubertad o la edad adulta en la mayoría de los pacientes.<sup>16</sup>

La cuarta etapa, aparece en aproximadamente 28% de los pacientes, después de la resolución de las etapas vesiculoampollosa y verrucosa y comúnmente antes de la desaparición de la hiperpigmentación. Ésta se caracteriza por la presencia de placas hipocrómicas, alopécicas y atróficas, comúnmente distribuidas en las extremidades, sobretodo en la región posterior de las piernas.<sup>16</sup>

## **b) Manifestaciones extracutáneas**

Las anomalías dentales son las manifestaciones extracutáneas más comunes de la IP, mismas que se observan hasta en el 80% de los pacientes y persisten a través de la vida, por lo cual pueden ser un apoyo diagnóstico importante. Se afecta tanto la dentición temporal como la permanente. La anomalía más común es la hipodoncia parcial, la cual ocurre hasta en el 43% de los pacientes, 30% experimentan dientes cónicos y 18% una dentición tardía.<sup>25</sup> También existe pobre calidad del esmalte, por lo que los pacientes tienen mayor tendencia a desarrollar caries.

La IP también afecta los anexos de la piel, ya que el 38% de los pacientes presentan alopecia en el vértex y otras manifestaciones poco comunes son la agenesia de cejas y pestañas.<sup>25</sup> En las uñas se ha descrito distrofia ungueal, la presencia de estrías longitudinales, hoyuelos, onicogriposis generalmente de las 20 uñas y cuyas alteraciones tienden a desaparecer con la edad.<sup>21</sup> Así mismo se pueden presentar tumores subungueales disqueratósicos dolorosos, los cuales aparecen entre la pubertad y la tercera década de la vida, los cuales afectan con mayor frecuencia las uñas de las manos y en ocasiones se acompañan de deformidades óseas subyacentes que pueden tener una regresión espontánea o una progresión lenta.<sup>25</sup>

Se estima que el 35% de los pacientes tienen una o más manifestaciones oculares. Aproximadamente el 19% experimenta alteraciones graves que ponen en riesgo la visión, además comúnmente se asocian a déficit neurológico. Generalmente la afección es asimétrica. Estos hallazgos se dividen en manifestaciones retinianas y no retinianas. Las últimas incluyen estrabismo (18%), atrofia del nervio óptico (4%), pigmentación de la conjuntiva, hipoplasia del iris, nistagmo y en raras ocasiones,

uveítis.<sup>25</sup> En cuanto a las manifestaciones retinianas, se cree que son el resultado de eventos vaso-oclusivos, isquemia y vasoproliferación compensatoria subsecuente. Pueden afectar la retina periférica o la mácula. Los hallazgos incluyen hipoplasia de la fovea, hipopigmentación moteada del epitelio, retina avascular, neovascularización, hemorragias vítreas y proliferación fibrovascular similar a la retinopatía del prematuro.<sup>25</sup> Estos cambios pueden progresar eventualmente a desprendimiento de la retina en el 3% de los casos. Las lesiones en la retina se hacen evidentes entre el periodo neonatal y el primer año de vida, por ello la importancia de la evaluación oftalmológica periódica. La afectación neurológica está presente en aproximadamente 30% de los pacientes con IP e incluyen espasmos infantiles y crisis convulsivas (13%), parálisis espástica (11%), retraso motor (7.5%) y microcefalia (5%).<sup>25</sup> Otras manifestaciones poco frecuentes son ataxia cerebelosa, sordera y encefalomiелitis aséptica.<sup>16</sup>

Finalmente, se ha reportado en algunos pacientes con IP un riesgo incrementado de infecciones inusuales o graves.<sup>26</sup> Esto puede ser evidencia de un solapamiento del espectro clínico entre la IP y la DEHI, entidades que son alélicas, fenotípicamente diferentes y atribuidas a diferentes tipos de mutaciones en el gen *NEMO*.<sup>27,28</sup> La DEHI es una enfermedad recesiva ligada al X que afecta solamente a varones, los cuales pueden tener una historia familiar de IP. Se presenta con infecciones severas recurrentes por bacterias encapsuladas, lo que sugiere un defecto funcional en la respuesta inmune. En algunos pacientes se han descrito infecciones oportunistas. Las mutaciones que afectan a esta última son leves o hipomórficas, por lo que no hay pérdida completa de la activación del NF-κB.

Dentro de los indicios de que la IP pudiera estar acompañada de disfunción o anomalías en el sistema inmune se incluye la descripción de algunos pacientes con IP con defectos asociados en la quimiotaxis de los leucocitos, defectos en los

linfocitos, o enfermedad de Behcet.<sup>26</sup> En el estudio de Menni y cols. en el cual se incluyeron 8 pacientes con IP, se reportó una quimiotaxis defectuosa de polimorfonucleares en el 75% de los pacientes.<sup>26</sup>

Otros hallazgos inmunológicos en los pacientes con IP incluyen niveles normales o aumentados de linfocitos B, cuentas normales de linfocitos T, niveles normales a bajos de IgG y niveles elevados de IgM o IgA.<sup>26</sup>

### **c) Severidad**

Existe una escala para determinar la severidad de la IP, propuesta por Fusco y cols.<sup>29</sup> La escala no contempla los hallazgos dermatológicos, pues éstos se encuentran presentes en todas las pacientes con IP, sin embargo contempla datos de expresividad variable tales como alteraciones del sistema nervioso central (crisis convulsivas, microcefalia, etc.), anomalías oftalmológicas (catarata, alteraciones retinianas, etc.), defectos dentales (anodoncia, dientes cónicos, etc.) y alteraciones de anexos (alopecia, cejas o pestañas poco pobladas, onicogrifosis, etc.). La presencia de cada una de las alteraciones confiere un punto en la calificación de la escala, así una paciente con IP con escala de 0, correspondería a la expresión mínima de la enfermedad con la sola presencia de las manifestaciones dermatológicas.

### **d) Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría**

En cuanto a la experiencia previa en el Instituto Nacional de Pediatría, se observó que en un periodo de 20 años, se estudiaron 36 pacientes con IP, todos del sexo femenino, lo que representa 1.8 casos nuevos por año.<sup>21</sup> En el análisis descriptivo

de 13 casos, se encontró que todas las pacientes tuvieron las manifestaciones cutáneas características, una paciente presentó afección ungueal y en una hubo recurrencia de las vesículas después del año de edad. Así mismo pudo observarse la presencia de manifestaciones oftalmológicas en el 54% de los casos, neurológicas en el 46% y alteraciones dentales en un 31%. En tres pacientes se identificaron infecciones graves y de repetición sin documentarse ninguna inmunodeficiencia. Finalmente, en 5 pacientes se encontró una facies característica de DEHI, como es cabello escaso, frente amplia, puente nasal deprimido, epicanto y narinas antevertidas.<sup>21</sup>

#### **4. Hallazgos histopatológicos**

Durante la primera etapa, los hallazgos histopatológicos característicos son de una dermatitis espongiótica con eosinofilia masiva en dermis y epidermis, también se pueden observar vesículas con eosinófilos en su interior y conforme las lesiones evolucionan aparecen queratinocitos disqueratósicos.<sup>16</sup>

En la segunda etapa, se observa hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica y queratinocitos disqueratósicos. Persiste la acumulación de eosinófilos tanto en dermis como en epidermis. Además se pueden observar melanófagos en la dermis papilar.<sup>16</sup>

Durante la tercera etapa los hallazgos más comunes son el depósito de melanina en melanófagos dentro de una dermis papilar engrosada. Asimismo se pueden observar cuerpos coloides, células disqueratósicas y daño vacuolar en la capa basal de la epidermis.<sup>16</sup>

Por último, la cuarta etapa se caracteriza por atrofia de la epidermis con pérdida de los anexos y melanocitos basales reducidos en cantidad pero estructuralmente normales.<sup>16</sup>

### **5. Hallazgos de laboratorio**

Uno de los hallazgos más importantes en la primera etapa es leucocitosis de hasta 84,000 células/ul y eosinofilia que varía desde 5% hasta 79%. Ambos regresan a niveles normales en etapas subsecuentes.<sup>30</sup>

### **6. Criterios diagnósticos**

Los criterios diagnósticos clínicos propuestos por Landy y Donnai<sup>24</sup> son los siguientes:

<b>Historia Familiar</b>	<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios menores</b>
Sin evidencia de IP en familiar de primer grado	Erupción neonatal típica: eritema y vesículas eosinofilia	Anomalías dentarias
	Hiperpigmentación típica, que sigue las líneas Blaschko, con desaparición en la adolescencia	Alopecia
	Lesiones atróficas lineales	Anormalidades en las uñas
Evidencia de IP en familiar de primer grado	Historia sugestiva o evidencia de erupción típica	Enfermedad retiniana
	Hiperpigmentación, lesiones atróficas	
	Alopecia en el vértex	
	Anomalías dentales	
	Enfermedad retiniana	
	Múltiples abortos	

Se requiere de por lo menos un criterio mayor para el diagnóstico de IP esporádica. Los criterios menores ayudan al diagnóstico.

Estos criterios pueden ser usados para identificar presentaciones clásicas de la enfermedad, así como para reconocer casos más sutiles y para distinguirlos de otras entidades similares. La sensibilidad y especificidad de estos criterios no se han establecido y su correlación con hallazgos moleculares recientes no se ha establecido.<sup>16</sup> El patrón de inactivación preferencial observado en leucocitos de sangre periférica de pacientes con IP se ha postulado como un criterio auxiliar en el diagnóstico de IP,<sup>31</sup> el cual incluso puede demostrarse en las pacientes con IP sin mutación caracterizada<sup>32</sup> o en varones descritos con IP y síndrome de Klinefelter.<sup>10</sup> Normalmente, las mujeres sanas antes de los 25 años, presentan un patrón aleatorio de inactivación del cromosoma X en leucocitos (una proporción de <80:20), en tanto un 64.1% de las pacientes con IP muestran valores de inactivación preferencial de  $\geq 80:20$  y un 45.3% muestran valores de  $\geq 90:10$ . Así, se considera que la inactivación preferencial del cromosoma X con el alelo *NEMO* mutado se demuestra en prácticamente el 100% de las mujeres con IP en edades comprendidas entre los 2 a 48 meses de vida extrauterina<sup>33</sup> y este fenómeno es más notable aún si las pacientes portan una mutación severa como la del EX4\_EX10.<sup>30</sup> Otros autores han observado que si la mutación es hipomorfa (por ejem. H360MfsX449 o Q384X) el patrón de inactivación preferencial disminuye a un 65-73% de los casos, quizá por una mayor supervivencia de las células que expresan el alelo mutado.<sup>29</sup> La predominancia de leucocitos que expresan el alelo *NEMO* normal en pacientes con IP, también se ha postulado como un mecanismo que explica la ausencia de un estado de inmunodeficiencia en la mayoría de las pacientes con IP, aunque se cuenta con el reporte de una paciente con IP más un estado de inmunodeficiencia transitorio que revirtió con el tiempo y que además

coincidió con un patrón de inactivación progresivo preferencial del cromosoma X con el alelo mutado.

## **7. Correlación genotipo-fenotipo**

Mutaciones en el gen *NEMO* condicionan tanto IP, como la entidad alélica displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (AED-ID).<sup>34</sup> Se ha propuesto que las mutaciones que conducen a la pérdida completa (amorfas) de la proteína NEMO son responsables de IP, en tanto que las mutaciones hipomorfas, en particular aquellas que afectan el dominio carboxilo terminal y que conducen a una pérdida parcial en la función de NEMO, son responsables de AED-ID,<sup>29</sup> éstas últimas además no son letales para los varones en la etapa embrionaria. Sin embargo, la correlación fenotipo-genotipo aún no está del todo clara, pues existen pacientes femeninos con IP que portan mutaciones hipomorfas (documentadas por estudios funcionales *in vitro*) similares a las descritas en AED-ID.<sup>29</sup> De igual forma Fusco y cols. describieron un paciente masculino con AED-ID atribuible a un genotipo c.1183\_1184del (p.Phe395LeufsX11) heredado de una mujer afectada de IP.<sup>34</sup> Por otro lado, la coexistencia de una mutación hipomorfa y un patrón de inactivación parcialmente preferencial podría modular la expresión fenotípica en pacientes con IP.<sup>29</sup>

## 8. Diagnóstico diferencial

Cada etapa presenta un diagnóstico diferencial diferente, los cuales se presentan en la siguiente tabla:

Etapa	Diagnóstico diferencial
I	Infeciosas: impétigo ampolloso, herpes simple, varicela Histiocitosis de células de Langerhans Abuso infantil Mediado inmunológicamente: dermatitis herpetiforme, epidermolisis ampollosa adqui lupus ampolloso, IgA lineal, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar Epidermolisis ampollosa Mastocitosis ampollosa
II	Verrugas vulgares Nevo epidérmico verrucoso Liquen estriado
III	Hipermelanosis linear y en espiral Dermatopatía pigmentosa reticular Condrodisplasia <i>punctata</i> ligada al X Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn Mosaicismo pigmantario
IV	Síndrome de Goltz

## 9. Manejo

El manejo de estos pacientes debe de ser multidisciplinario, involucrando a dermatólogos, genetistas, oftalmólogos, neurólogos, odontólogos, inmunólogos, etc.

El tratamiento es sintomático ya que no existen medidas terapéuticas que cambien el curso natural de la enfermedad.<sup>35</sup> Debido a que las alteraciones oftalmológicas y

neurológicas se presentan desde la etapa neonatal, es muy importante la valoración temprana por el oftalmólogo y neurólogo pediatras, ya que la intervención terapéutica temprana puede ser de gran utilidad. Se recomienda un escrutinio basal oftalmológico en todos los pacientes con IP, posteriormente seguimiento mensual durante los primeros tres meses de vida, cada 4 meses en el resto del primer año y dos veces al año los siguientes 3 años, posterior a lo cual el pronóstico para una visión normal es bueno. Es indispensable un estudio genético familiar que permita dar asesoramiento genético tanto a los padres como a los pacientes afectados.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen distintas mutaciones y polimorfismos en el gen modulador esencial de la actividad de NF- $\kappa$ B (*NEMO*) en los pacientes con diagnóstico clínico de IP y éstas podrían relacionarse con la severidad del fenotipo en estos pacientes. Además, a la fecha en pacientes de origen mexicano no se ha descrito el espectro de mutaciones del gen *NEMO* condicionantes de IP. Así mismo, se desconoce si la delEX4\_EX10 del gen *NEMO* es también la mutación más frecuente en los pacientes mexicanos con IP.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de la delección del exón 4 al 10 del gen *NEMO* en pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de IP, así como las características clínicas descritas?

## **JUSTIFICACIÓN**

La IP es una genodermatosis que tiene una incidencia estimada en el Instituto Nacional de Pediatría de 1.8 casos nuevos por año.<sup>21</sup> Pese a su escasa frecuencia, es una patología con afección multisistémica y que puede acompañarse de déficits neurológicos y oftalmológicos severos, por lo que su reconocimiento en fases tempranas es imperativo. Cerca del 80 a 85% de los casos de IP son atribuibles a una delección de los exones 4 a 10 del gen *NEMO*. Sin embargo, en pacientes mexicanos con IP no se conoce si esta mutación también explica la mayoría de los casos como ha sido referido en otras poblaciones distintas a la mexicana, ni el tipo de manifestaciones clínicas asociadas. Dado que en nuestra población con IP hemos encontrado un subgrupo de pacientes con facies de DEHI,<sup>21</sup> sería también de utilidad el reconocer si ello se debe a mutaciones diferentes a las reportadas en otros países.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Determinar la frecuencia de la delección de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* y las características clínicas asociadas en pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de IP.

### **Objetivos Específicos**

- Conocer las manifestaciones cutáneas de pacientes mexicanos con IP.
- Determinar las manifestaciones extracutáneas de pacientes mexicanos con IP.

- Caracterizar la delección del exón 4 al 10 del gen codificante del modulador esencial de la actividad de NF- $\kappa$ B (*NEMO*) en una muestra de pacientes femeninos y masculinos mexicanos con diagnóstico clínico de IP.
- Relacionar la severidad del fenotipo con la delección del exón 4 al 10 del gen *NEMO* el genotipo documentado en el gen *NEMO*, de acuerdo a la escala de severidad propuesta por Fusco y cols.<sup>29</sup>
- Identificar portadores o individuos con expresividad mínima en familiares de primer grado de pacientes en quienes se haya caracterizado la mutación.

## **HIPÓTESIS**

1. Los pacientes con diagnóstico de IP de origen mexicano presentarán la delección de exones 4 a 10 como la alteración mas frecuente.
2. Los pacientes con diagnóstico de IP de origen mexicano presentarán mutaciones diferentes a las descritas al ser una población genéticamente heterogénea.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo.

### **Población objetivo**

Pacientes con diagnóstico clínico de IP.

### **Población elegible**

Pacientes con diagnóstico clínico de IP atendidos en los servicios de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría y del Instituto Nacional de Perinatología, SS, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y del Hospital Infantil de México.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se realizó por conveniencia dada la frecuencia del padecimiento. Se esperaba contar con al menos 10 familias.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico clínico de IP realizado con base a 1 criterio mayor o 2 menores, que fueron referidos por los servicios de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría y/o Perinatología, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y del Hospital Infantil de México con muestra disponible de DNA y cuyos abuelos maternos y paternos así como los padres fueran de nacionalidad mexicana.
- Ambos géneros.

- Los pacientes del sexo masculino con diagnóstico de IP debieron contar con cariotipo (resolución 550 bandas GTG) en linfocitos de sangre periférica con lectura de al menos 15 metafases.
- De cualquier edad.
- Familiares de primer grado (padres y hermanos) de pacientes con diagnóstico confirmado de IP.
- Casos índice y sus familiares que autorizaron su inclusión en el estudio mediante firma de carta de asentimiento (mayores de 12 años) o consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

Padres o hermanos no biológicos de los casos índices.

Temporalmente, pacientes que hubiesen sido transfundidos en un periodo menor a tres meses.

### **Ubicación del estudio**

Los pacientes se captaron a través del servicio de Dermatología Pediátrica de este Instituto. Fueron evaluados por los servicios de Dermatología Pediátrica, Genética, Estomatología, Oftalmología y Neurología. El estudio molecular de las familias se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Genética Humana del INP.

**VARIABLES. TABLA 1.**

<b>Característica de Interés</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>A IDENTIFICACIÓN</b>			
1. Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
2. Edad (fecha de nacimiento)	Día, mes y año de nacimiento del paciente	Dd/mm/aa	Cuantitativa continua
3. Clave muestra DNA (sangre periférica)			Cualitativa nominal
4. Etapa dermatológica actual de IP (1 a 4)	Etapas que presenta la dermatosis. En la fase 1 vesículas, en la fase 2 pápulas queratósicas, en la fase 3 manchas hiperpigmentadas y en la fase 4 manchas hipopigmentadas	1. Vesicular 2. Queratósica 3. Hiperpigmentada 4. Hipopigmentada	Cualitativa nominal
5. No. de familia	Posición en la que se encuentra dentro de los hijos de su familia		Cuantitativa continua
<b>B. DATOS CLINICOS</b>			
1 Crisis convulsivas	Contracción y distensión repetida de un músculo de forma brusca y generalmente violenta.	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica

2. Paresia espástica	Ausencia parcial de movimiento voluntario asociado a espasticidad	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
3. Retraso psicomotor	Alteración en el neurodesarrollo para la adquisición de habilidades psicométricas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
4. Retraso mental	Funcionamiento intelectual significativamente menor a la media (IQ menor a 70)	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
5. Microcefalia	Perímetro cefálico menor a percentila 5 para la edad	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
6. Estrabismo	Desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
7. Catarata	Opacificación total o parcial del cristalino	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
8. Atrofia óptica	Disminución importante del tamaño del nervio óptico	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica .
9. Anomalías pigmentarias/vasculares de la retina	Cambios en la pigmentación y vasculatura de la retina	1. Si 2. no	Cualitativa nominal dicotómica
10. Microoftalmos	Tamaño del ojo menor al promedio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
11. Anodoncia parcial	Ausencia parcial de piezas dentarias	1.. Si 2. No	Cualitativa nominal

			dicotómica
12. Dentición retardada	Retraso en la aparición habitual de los dientes	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
13. Dientes cónicos	Dientes en forma triangular	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
14. Dientes “en estaca”	Dientes largos y afilados	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
15.- Impactación dentaria	Malposición de los dientes	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
16.- Alopecia del vertex	Falta de pelo en el vertex	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
17.- Nevos pilosos	Hamartoma con pelo terminal o velloso	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
18.- Cejas escasas	Disminución en la población de cejas esperadas para el promedio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
19. Pestañas escasas	Disminución en la población de pestañas esperadas para el promedio	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
20. Onicogriphosis	Incremento en el grosor y curvatura de la uña	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica

21. Pits ungueales	Depresiones puntiformes en las uñas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
22. Surcos ungueales	Depresiones lineales en las uñas	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
23. Estadificación de la severidad del fenotipo	De acuerdo a la escala por Fusco <sup>29</sup>	Descripción	Cualitativa nominal politómica
24.- Genotipo	Constitución genética determinada a partir de una muestra de DNA	Descripción	Cualitativa nominal politómica

### **Descripción general del estudio (Procedimiento)**

Los pacientes fueron captados a través del servicio de Dermatología del INP. El diagnóstico de IP fue clínico y se basó en los criterios diagnósticos propuestos por Landy y Donnai.<sup>25</sup> La exploración dermatológica de los pacientes y sus familiares de primer grado se llevó cabo por 2 dermatólogas (LLM y MSG), y los hallazgos se anotaron en la Hoja de Recolección de Información (**ver ANEXOS 1.0, 1.1 y 1.2**). Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes y sus familiares de primer grado fueron enviados a los servicios de Neurología, Estomatología y Oftalmología para su evaluación. El estudio molecular de las familias se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Genética Humana del INP. A las familias se les realizó historia clínica con árbol genealógico. En cada paciente y sus familiares se asentaron los datos de las variables clínicas, de laboratorio y gabinete

a analizar para la relación fenotipo-genotipo en la Hoja de Recolección de Información (ver **ANEXOS 1.1.y 1.2**).

**a) Extracción de DNA genómico.**

Para el estudio molecular del gen *NEMO* se obtuvo el DNA genómico mediante la técnica de digestión con proteinasa K/SDS y precipitación salina con el kit Puregene™ (Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA), a partir de leucocitos de sangre periférica con EDTA como anticoagulante (3-5 ml.), tanto del caso índice como de sus familiares de primer grado (padres y hermanos). En el caso de los varones afectados, se solicitaría además muestra de mucosa oral y fibroblastos de biopsia de piel afectada y normal para documentar mosaicismo génico somático. El DNA genómico obtenido se cuantificó y se valoró su pureza e integridad mediante espectrofotometría y electroforesis en agarosa. Las muestras de DNA obtenidas se conservaron a 4°C hasta su análisis.

**b) Búsqueda de la mutación delEX4\_EX10 en el gen NEMO**

Como estrategia inicial para la caracterización de las mutaciones del gen *NEMO* en el DNA genómico de los pacientes incluidos, se hizo la búsqueda de la delección de los exones 4 al 10 (c.399-?\_1260+?del) del gen *NEMO*, la cual elimina aproximadamente 11 kb de las 23 kb que constituyen al gen y se genera por la recombinación intracromosómica entre los elementos repetitivos MER67B L1 (intrón 3) y L2 (extremo 3' o telomérico del gen). Esta mutación, letal en varones, se encuentra en el 60-80% de los alelos condicionantes de IP.<sup>32,34</sup>

La búsqueda inicial de la mutación delEX4\_EX10 en estado heterocigoto en mujeres con IP, se realizó a través de un solo ensayo de PCR múltiple reportado por Steffan y cols.<sup>31</sup>, con los iniciadores Int 3s, Rep 3s y L<sub>2</sub>Rev (**TABLA 2**).

**Tabla 2. Oligonucleótidos para la caracterización inicial por PCR de la delección de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* (Xq28)<sup>31</sup>.**

	Oligonucleótido (5' – 3')	SEGMENTO RECONOCIDO
Int3s	CCA CTC AGG GCT TAG AGC GC	Intrón 3 de <i>NEMO</i> y $\Psi$ <i>NEMO</i>
Rep 3s	CTC TTT TGA CAA GAA CAC CGG A	Repetidos L1 y L2 o MER67B intrón 3 y 3'UTR, respectivamente de ambos genes
L <sub>2</sub> Rev	TCG GAG ACA CAG GAA CCA GCA	Repetido L2 en región 3' ambos genes

PRODUCTOS ESPERADOS:

PCR MÚLTIPLE CON Int 3s + Rep 3s + L<sub>2</sub> Rev:

Fragmento control de 733 pb: Amplifica en muestras con o sin delección de exones 4 al 10 de alelos *NEMO* y  $\Psi$ *NEMO*.

Fragmento de 1,045 pb: Amplicón específico de la delección de exones 4 al 10 de alelos *NEMO* y  $\Psi$ *NEMO*.

Con este ensayo, los alelos *NEMO* con la delEX4\_EX10 condujeron a la amplificación de un producto específico de 1,045 pb, por otro lado la reacción coamplifica un producto control de 733 pb presente en pacientes con y sin la delección. El producto control de 733 pb deriva de los extremos 3' y 5' intactos del gen *NEMO* y su pseudogen ( $\Psi$ *NEMO*), respectivamente. Cabe mencionar que este ensayo no discriminó la delEX4\_EX10 que ocurre en el gen *NEMO*, de la que ocurre en el pseudogen y que ha sido descrita en el 2% de las mujeres afectadas de

IP positivas para la delEX4\_EX10. Para solventar este problema, se recomienda realizar en los pacientes positivos para la banda de 1,045 pb, un segundo ensayo confirmatorio con tres reacciones de PCR sencillas e independientes para la amplificación específica de la delEX4\_EX10 del gen *NEMO* (PCR con oligos In2-JF3R, 2.6 kb) o de  $\Psi$ *NEMO* (PCR con oligos JF3R-Rev-2, 2.5 kb). Este ensayo contempló además la amplificación de un fragmento control de 1.8 kb que amplifica tanto la delEX4\_EX10 de *NEMO* como de  $\Psi$ *NEMO* (PCR con oligos JFH-JF3R)<sup>36</sup> (TABLA 3).

**Tabla 3. Ensayo confirmatorio de la  $\Delta$ EX4\_EX10. Oligonucleótidos para la distinción entre la delección de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* y su pseudogen a través de tres reacciones independientes de PCR<sup>36</sup>.**

	Oligonucleótido (5' – 3')	SEGMENTO RECONOCIDO
In2	GAG GAC CAA TAC CGA GCA T	Intrón 2, <i>NEMO</i>
3FH	GAC CAG CTC CCC TCC ACT G	40 pb “río arriba” del exón 3 de <i>NEMO</i> y $\Psi$ <i>NEMO</i>
JF3R	CTC GGA GAC ACA GGA ACC A	3'UTR <i>NEMO</i> y $\Psi$ <i>NEMO</i>
Rev-2	GCC ATC TGT TTT TGC GTG TC	Región 5' de $\Psi$ <i>NEMO</i>

#### PRODUCTOS ESPERADOS:

Combinación 3FH-JF3R: Delección exones 4 al 10 en gen *NEMO* y  $\Psi$ *NEMO*: 1.8 kb  
 Combinación In2-JF3R: Delección exones 4 al 10 específico para gen *NEMO*: 2.6 kb  
 Combinación JF3R-Rev-2: Delección exones 4 al 10 específico para  $\Psi$ *NEMO*: 2.5 kb

Los productos de PCR se resolvieron en geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio y fotografiados bajo luz UV.

En familiares femeninas de casos índices con esta mutación se analizaron mediante la misma metodología para descartar portadoras o expresión mínima.

### **c) Asesoramiento genético**

Se brindó asesoramiento genético de certeza a las familias captadas de acuerdo a la genealogía observada y los genotipos documentados (familias con alelos *NEMO* caracterizados).

### **d) Correlación Fenotipo-Genotipo**

Una vez que se obtuvieran los resultados moleculares, se buscaría una relación entre la severidad del cuadro clínico <sup>29</sup> y el genotipo documentado. En la relación fenotipo-genotipo se incluirían de igual forma a los individuos afectados de los casos familiares (ver **ANEXO 1.1**).

En caso de que se identificaran varones afectados con IP, ellos deberían contar con cariotipo en sangre periférica con bandas GTG, con una resolución de 550 bandas y una lectura de al menos 15 metafases para descartar aberraciones numéricas de los sexocromosomas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En virtud del tipo de estudio, únicamente se realizó estadística descriptiva. Se determinó a cada variable cuantitativa media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. En el caso de las variables cualitativas se describieron por proporciones o porcentajes.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio fue factible en personas, de acuerdo a la Ley General de Salud.

Los pacientes y familiares, sólo fueron incluidos en el estudio si los padres o tutores legales firmaron una carta de consentimiento informado (**ANEXO 2.0**) y en el caso de que el paciente fuera mayor de 12 años de edad (y dependiendo de su condición cognoscitiva), leyó y entendió una carta de asentimiento (**ANEXO 2.1**) donde se explicaba claramente el proyecto.

El protocolo contó con la aprobación del Comité de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría (No. Reg. 053/2009).

## RESULTADOS

De julio del 2010 a enero del 2013 se incluyeron 9 pacientes con diagnóstico de IP en el Instituto Nacional de Pediatría y 1 paciente del Instituto Nacional de Perinatología; todas ellas fueron del género femenino, de 4 a 264 meses de edad (mediana 36 meses) (ver **TABLA 4**).

**Tabla 4. Características clínicas, genealógicas y moleculares de las pacientes con IP.**

No.	Edad (meses)	Alteraciones cutáneas	Alteraciones de anexos	Alteraciones neurológicas	Alteraciones oculares	Alteraciones dentarias	Antecedentes familiares	Exploración dermatológica a madres	Deleción de los exones 4 al 10 del gen NEMO
1	60	Manchas hiperpigmentadas	Alopecia en vértex, cejas y pestañas escasas	Crisis convulsivas	Malformación vascular en retina ojo derecho	Dientes cónicos, impactación dentaria	No	Sí	No
2	15	Manchas hipopigmentadas	No	No	No	No	No	Sí	No
3	204	Sin evaluar*	No	Crisis convulsivas, hemiparesia espástica, retraso mental leve-moderado	Estrabismo	Dientes cónicos	Madre	Sí	No
4	36	Costras, manchas hipopigmentadas	Cejas y pestañas escasas	Crisis convulsivas, retraso psicomotor, retraso mental	Leucocoria bilateral, desprendimiento de retina bilateral	Anodoncia parcial, dientes cónicos	No	Sí	No
5	4	Sin evaluar*	No	No	No	No	Madre	No	No
6	96	Manchas hiperpigmentadas	No	Crisis convulsivas, retraso psicomotor, retraso mental leve-moderado	No	No	No	Sí	No

7	264	Manchas hiperpigmentadas, atrofia	Pestañas escasas, surcos ungueales	No	No	Anodoncia parcial, dientes cónicos, dientes en estaca, impactación dentaria	Madre	No	No
8	16	Manchas hiperpigmentadas	Cejas escasas	No	No	No	No	Sí	No
9	5	Sin evaluar*	No	Paresia espástica, retraso psicomotor	Lesiones quísticas en fovea, ojo izquierdo con zonas de isquemia y neovascularización	No	No	Sí	No
10	43	Manchas hiperpigmentadas	Alopecia en vértex	No	No	Anodoncia parcial	No	Sí	Sin evaluar

\*La información se obtuvo de expedientes clínicos puesto que estas pacientes no acudieron a revisión clínica.

## Presentación clínica

Respecto a las manifestaciones cutáneas, todas las pacientes se encontraban en la etapa de 3 de IP (hiperpigmentación) al momento del ingreso al protocolo. La mayoría de las manchas hiperpigmentadas se encontraron en tronco y extremidades (60%), mientras que sólo 1 paciente las presentó en cabeza, tronco y extremidades (10%). Todas las manchas seguían las líneas de Blaschko. Siete de las diez pacientes incluidas en el estudio presentaron las fases previas de IP que correspondieron a las fases 1 y 2, mientras que en el resto desconocía si las habían presentado o no.

Las anomalías de anexos cutáneos se presentaron en el 50% debido a alteraciones en pelo, donde cejas y pestañas escasas fue la presentación más común (30%), seguida de alopecia en vértex en dos pacientes (20%). Ninguna paciente presentó nevos pilosos. En cuanto a las uñas sólo una paciente (10%) presentó surcos ungueales; el resto de las pacientes no mostraron alteraciones ungueales.

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 50% de las pacientes (5), donde las crisis convulsivas fueron la manifestación clínica neurológica más común (40%). Otras manifestaciones que se encontraron fueron paresia espástica en 2 pacientes (20%), retraso psicomotor en 3 pacientes (30%), retraso mental en 3 pacientes (30%) que se clasificó como leve-moderado. Ninguna paciente presentó microcefalia.

Con respecto a los defectos oculares se presentaron en 4 pacientes (40%), siendo las anomalías pigmentarias y vasculares de retina las más frecuentes. Dentro de este grupo se presentó 1 paciente con malformación vascular de retina en ojo derecho, 1 con desprendimiento de retina bilateral y 1 con lesiones quísticas y zonas de isquemia en fóvea y neovascularización en ojo izquierdo. En la paciente restante no se especificaron las alteraciones retinianas. El resto de las manifestaciones fueron estrabismo (10%) y catarata bilateral (20%). Ninguna paciente presentó atrofia óptica, ni microftalmos.

Las anomalías dentarias se presentaron en el 50% de las pacientes (5). La presencia de dientes cónicos fue la alteración más frecuente dentro de este grupo que afectó al 40% de las pacientes (4). Le siguieron en frecuencia adoncia parcial (30%), impactación dentaria (20%) y dientes en estaca (10%).

La severidad máxima de la enfermedad de las pacientes estudiadas fue de 9 en 1 paciente, con una mínima de 0 en 2 pacientes (20%). El resto de la escala de severidad de las pacientes se describe a continuación: 1 paciente 7, 1 paciente 6, 1 paciente 5, 2 pacientes 3, 1 paciente 2 y por último 1 paciente 1.

Se captaron 9 familiares relacionados con el caso índice, 8 de ellas correspondieron a las madres de las pacientes (88%), el paciente restante fue

un padre; la mediana de la edad fue de 32.5 años, con intervalo de edad de 22 a 40 años.

De las madres que fueron revisadas clínicamente, ninguna tuvo manifestaciones clínicas compatibles con IP.

### **Estudio genealógico**

De acuerdo al árbol genealógico, 3 pacientes (30%) contaron con el antecedente familiar de IP (madre con IP). Desafortunadamente, en dos casos no fue posible revisar físicamente a las madres, por lo que no pudo corroborarse el diagnóstico de forma clínica. En un tercer caso, la madre no mostró características clínicas compatibles con el diagnóstico de IP, por lo que el diagnóstico fue descartado.

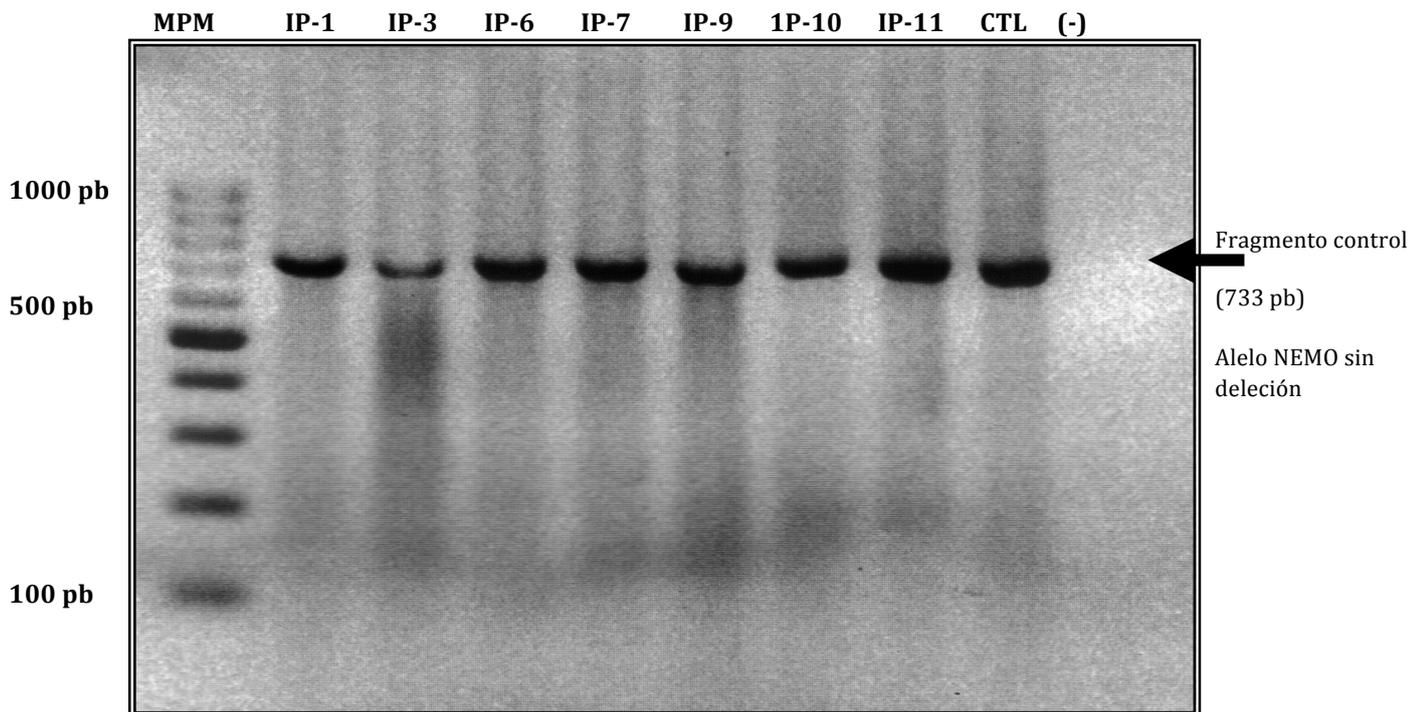
En la **TABLA 4** se resumen las características fenotípicas, familiares y moleculares de las pacientes incluidas en el estudio.

### **Estudio Molecular del gen *NEMO*: identificación de la delección de los exones 4 al 10.**

La delección de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* en estado heterocigoto se ha reportado en el 80% de los casos femeninos afectados con IP: Esta mutación se buscó de manera dirigida en 9 de las 10 pacientes hasta ahora captadas (pendiente el estudio en IP-18) y en 5 de sus madres (claves IP-2, IP-4, IP-8, IP-10 e IP-12) a través del ensayo de PCR dúplex reportado por Steffan et al., 2004, en el cual se amplifica un fragmento constitutivo correspondiente al alelo

no detectado de 733 pb y un fragmento de 1,045 pb derivado del alelo *NEMO* con la deleción de los exones 4 al 10.

Ninguna de las pacientes y madres sometidas a este ensayo reveló el fragmento de 1,045 pb en al menos dos ensayos; sólo se obtuvo el amplicón control correspondiente al alelo *NEMO* sin la deleción de 733 pb (**FIGURA 2**).



**FIGURA 2:** Ensayo de PCR dúplex para la identificación de la deleción de los exones 4 al 10 del gen *NEMO* en 6 pacientes (IP-1, 3, 6, 7, 9 y 11) y una madre afectada (IP-10). Nótese la presencia de sólo la banda esperada o fragmento control de 733 pb que corresponde el alelo normal en todas las muestras analizadas y el control femenino genotípicamente normal (carril CTL). Electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Carril (-): control negativo de la reacción. MPM: Escalera de 100 pb.

Debido a la falta de disponibilidad de un DNA control positivo para la deleción en estado heterocigoto de los exones 4 al 10 del gen *NEMO*, se realizó de manera adicional un ensayo monoplex con sólo los primers específicos para

amplificar el alelo *NEMO* con la delección (Int35 y L<sub>2</sub>Rev) y evitar un posible fenómeno de la amplificación preferencial del fragmento de 733 pb derivado del alelo no deletado, sin embargo, nuevamente en ninguna de las pacientes analizadas se logró obtener el fragmento de 1,045 pb (datos no mostrados).

## DISCUSIÓN

La IP, también conocida como Síndrome de Bloch-Sulzberger, es una genodermatosis con herencia ligada al cromosoma X dominante, multisistémica y cuya prevalencia exacta es desconocida. Afecta a mujeres y por lo general se asume que es letal en varones.

Acorde al modo de herencia de la enfermedad, en nuestro estudio todos los casos índice incluidos fueron mujeres. Las manifestaciones cutáneas observadas fueron las característicamente descritas en la IP para todos los casos. La frecuencia de las dos primeras etapas de la IP fue de 70%, más baja que lo reportado por Than y cols. (86%),<sup>30</sup> sin embargo esta discrepancia pudiera estar en relación a que en el 30% de nuestras pacientes no se pudo determinar si presentaron estas etapas previas o no. La etapa 3 de la IP se presentó en el 100%, que concuerda con lo publicado previamente en la literatura.<sup>25,35</sup> (ya verificado)

La afección neurológica es uno de los problemas con mayor impacto en los pacientes con IP. En una de las primeras series de casos publicada en 1976, Carney reportó una frecuencia de 30.5% de alteraciones del sistema nervioso central en 465 pacientes con diagnóstico de IP, de los cuales solamente el 5.5% contaron con familiares afectados por la misma enfermedad.<sup>25</sup> Landy y Donnai reportaron que menos del 10% de pacientes con IP presentaban retraso mental y psicomotor y explicaron que la frecuencia elevada de alteraciones neurológicas encontradas en el estudio de Carney podría atribuirse a que en dicha serie de casos hubieron pacientes con mosaicismos pigmentarios que correspondían a otros padecimientos como Hipomelanosis de

lto y Síndrome de Conradi-Hunnerman-Happle.<sup>24</sup> Hadj-Rabia y cols. reportaron también una frecuencia alta de manifestaciones neurológicas (32%) como crisis convulsivas, retraso mental y retraso psicomotor.<sup>35</sup> Los hallazgos en nuestro estudio coinciden con lo reportado por Hadj-Rabia y cols.,<sup>35</sup> pues encontramos una frecuencia del 30% de pacientes con retraso psicomotor y mental. La frecuencia de crisis convulsivas (40%) fue mayor que lo reportado previamente por Phan y cols. (23%), aunque esta diferencia podría deberse a un efecto del tamaño de muestra (10 vs. 53 pacientes).<sup>30</sup>

Las alteraciones oculares en IP, especialmente la retinopatía con el desprendimiento de retina secundario, pueden llegar a ser tan discapacitantes como las manifestaciones neurológicas. La frecuencia de alteraciones en este rubro fue del 40%, con las alteraciones pigmentarias y vasculares de retina como las más frecuentes. Si bien Phan y cols. reportaron una frecuencia similar de anomalías oculares (37%), la alteración más frecuente reportada por ellos fue estrabismo,<sup>30</sup> que en nuestra serie de casos fue sólo del 10%.

La alopecia en vértex se presentó en el 20% de los casos, muy por debajo de lo reportado previamente por Phan y cols. (67%),<sup>30</sup> sin embargo esta proporción es similar a la reportada por Hadj-Rabia y cols. (28%).<sup>35</sup> Lo anterior pudiera ser secundario a que la mayoría de las pacientes tenían el cabello delgado y en general se presentaban con alopecia difusa, por lo que la alopecia en vértex pudo no haber sido tan evidente. Las cejas y pestañas escasas por otro lado fueron las manifestaciones más comunes (30%). Las alteraciones ungueales se presentaron en el 10%, tal y como lo reportado previamente por Hadj-Rabia.<sup>35</sup>

Con respecto a las alteraciones dentarias, se presentaron en el 50% de las pacientes. Esta frecuencia sitúa a nuestro estudio en un punto intermedio con lo publicado anteriormente (80% por Phan y cols. vs. 25% por Hadj-Rabia y cols.). Lo anterior pudiera ser explicado porque el 20% de nuestras pacientes aún no presentaban dentición. La anodoncia parcial (incisivos laterales y premolares) y los dientes cónicos (incisivos y caninos) son comunes en la IP,<sup>24</sup> y se presentaron en el 40% de nuestros casos. Microdoncia, erupción retardada e impactación de los caninos en el paladar son datos que también pueden encontrarse en pacientes con IP,<sup>21</sup> que también se presentaron aunque con menor frecuencia en nuestras pacientes.

La exploración de los familiares permite la detección de manifestaciones mínimas en éstos, sin embargo en nuestra serie de casos ninguno de los familiares examinados presentaron manifestaciones clínicas compatibles con IP, lo cual pudiera traducir que todos nuestros casos se atribuyen a mutaciones originadas como eventos *de novo*; lo cual difiere de lo publicado por Phan y cols. en el 2005, en donde el 48% de los familiares (12/25) de pacientes con IP no contaron con clínica compatible con el diagnóstico.

La delección del gen *NEMO* que involucra del exón 4 al 10 se describe en el 80-90% de los casos femeninos de IP. En nuestra serie de casos, esta mutación se buscó de manera dirigida en 9 de las 10 pacientes hasta ahora captadas (pendiente estudio en IP-18) y en 5 de sus madres (claves IP-2, IP-4, IP-8, IP-10 e IP-12) a través del ensayo de PCR dúplex reportado por Steffan et al., 2004, en el cual se amplifica un fragmento constitutivo correspondiente al alelo no delectado de 733 pb y un fragmento de 1,045 pb derivado del alelo *NEMO* con la delEX4\_EX10. Ninguna de las pacientes y madres sometidas a este ensayo reveló el fragmento de 1,045 pb en al menos dos ensayos. Debido a que no disponemos de un control positivo

heterocigoto para esta delección, en este momento no es posible el descartar por completo un falso negativo de la técnica, pues a pesar del tamaño de muestra pequeño, contrasta el hecho de que en ninguna de las pacientes se identificó a la mutación más comúnmente descrita en IP. Derivado de lo anterior, nos vemos obligados a realizar un ensayo de dosis génica por amplificación múltiple de sondas ligadas (MLPA), PCR semicuantitativo o en tiempo real, para evaluar la integridad de ambos alelos *NEMO* en todas las pacientes que han resultado negativas a la delección con el ensayo de PCR dúplex.

Por otro lado, otra explicación pausable a la ausencia de la delección del exón 4 al 10 del gen *NEMO* en nuestra muestra de estudio, pudiera estar en relación al grado de severidad clínica que presentaron nuestras pacientes, pues sólo 4 de ellas (40%) presentaron una escala de severidad mayor a 5. Lo anterior abre la posibilidad de que la delEX4\_EX10 del gen *NEMO* esté en relación a un fenotipo más severo, mientras que fenotipos menos severos guarden relación con otras mutaciones que requieran ser identificadas aún a través de la secuenciación automatizada completa del gen.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico inicial de la IP continúa siendo clínico. El seguimiento de estos pacientes requiere de un abordaje multidisciplinario, que debe poner especial atención en la detección temprana de las alteraciones neurológicas y oftalmológicas.

En nuestra serie de casos, la frecuencia de las etapas cutáneas 1, 2 y 3, así como las manifestaciones neurológicas, oculares, dentarias, ungueales y de pelo fueron similares a lo previamente reportado en la literatura.

El no haber encontrado en ninguna de nuestras pacientes índice la delEX4\_EX10 del gen *NEMO* nos abre la posibilidad de que otro tipo de mutaciones no identificables por la metodología empleada se encuentren en relación a la severidad del padecimiento, aunque la no disponibilidad de un DNA control positivo para la delEX4\_EX10, obliga a descartar un falso negativo de la PCR múltiple empleada a través de otras estrategias de diagnóstico molecular.

## REFERENCIAS

1. Bloch B. Eigentümliche bisher nicht beschriebene pigmentaffektion (incontinentia pigmenti) Schweiz Med Wochenschr 1926;7:404-5
2. Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene congenital pigment anomalie (incontinentia pigmenti) Arch Dermatol Syph (Berl) 1928;154:19-32.
3. Gurevitch AW, Farrell W, Horlick S, Hirose F, Reisner RM. Incontinentia pigmenti: a systemic genodermatosis with striking cutaneous findings. Clin Pediatr 1973; 12:396-401
4. Mansour S, Woffendin H, Mitton S, et al. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. Am J Med Genet 2001;99:172-77.
5. O'Brien JE, Feingold M, Incontinentia Pigmenti. A longitudinal study. Am J Dis Child 1985;139:711-12.
6. Reed V, Rider S, Maslen GL, et. al. A 2-Mb YAC contig encompassing three loci (DXF 34, DXS 14, and DXS390) that lie between Xp11.2 translocation breakpoints associated with incontinentia pigmenti type 1. Genomics 1994;20:341-46.
7. Sybert VP. Incontinentia pigmenti nomenclature, Am J Hum Genet 1995; 55:209-11.
8. Happle R. Incontinentia pigmenti versus hypomelanosis of Ito: the whys and wherefores of a confusing issue. Am J Med Genet 1998;79:64-65.
9. Happle R. A fresh look at incontinentia pigmenti. Arch Dermatol. 2003;139:1206-08.
10. Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. Am J Hum Genet 2001;69:1210-17.

11. Priolo M, Laganá C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet*,. 2001; 38;579-85
12. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, et. Al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996;13; 409-16.
13. Sefiani A, Abel L, Heuertz S, et. Al. The gene for incontinentia pigmenti is assigned to Xq28. *Genomics* 1989; 4:427-29.
14. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et. al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000; 405:466-72.
15. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, et. al, The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002;11:2371-75.
16. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-87.
17. Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:116-24.
18. Courtois G. The NF-kappaB signaling pathway in human genetic diseases. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:1682-91.
19. Senftleben U, Karin M. The IKK/NF.kappaB pathway. *Crit Care Med* 2002; 30: S18-26.

20. Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, de 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;139:201-4.
21. Saez de Ocariz M, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-López C, Ruíz-Maldonado R. Incontinentia pigmenti: estado actual y experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría de México. *Dermatol Pediatr Lat* 2006;4:101-10.
22. Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet* 1998; 77:201-18.
23. Pfau A, Landthaler M. Recurrent inflammation in incontinentia pigmenti of a seven year old child. *Dermatology* 1995;191:161-63.
24. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) *J. Med Genet* 1993; 30:53-9.
25. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976; 112:535-42.
26. Menni S, Piccinno R, Biolchini A, Plebani A. Immunologic Investigations in eight patients with incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol*, 1990;7:275-77.
27. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al, A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am, J Hum Genet* 2000; 67:1555-62.
28. Chang TT, Behshad R, Brodell RT, Gilliam AC. A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immunodeficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:316-20.

29. Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. *Hum Mol Genet* 2004;13:1763-73.
30. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:474-80.
31. Steffann J, Raclin V, Smahi A, et al. A novel PCR approach for prenatal detection of the common NEMO rearrangement in incontinentia pigmenti. *Prenat Diagn* 2004;24:384-88.
32. Aradhya S, Woffedin H, Jakins T, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001; 10:2171-79.
33. Martínez-Pomar N, Munoz-Saa I, Heine-Suner D, Martin A, Smahi AM, Matamoros N. A new mutation in exon 7 of NEMO gene: late skewed X-chromosome inactivation in an incontinentia pigmenti female patient with immunodeficiency. *Hum Genet* 2005;118:458-65.
34. Fusco F, Pescatore A, Bal E, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2008;29: 595-604.
35. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003;139:1163-70.

# **ANEXOS**

**ANEXO 1.0. Hoja de captación de datos fenotípicos, genealógicos y moleculares: CASO ÍNDICE.**

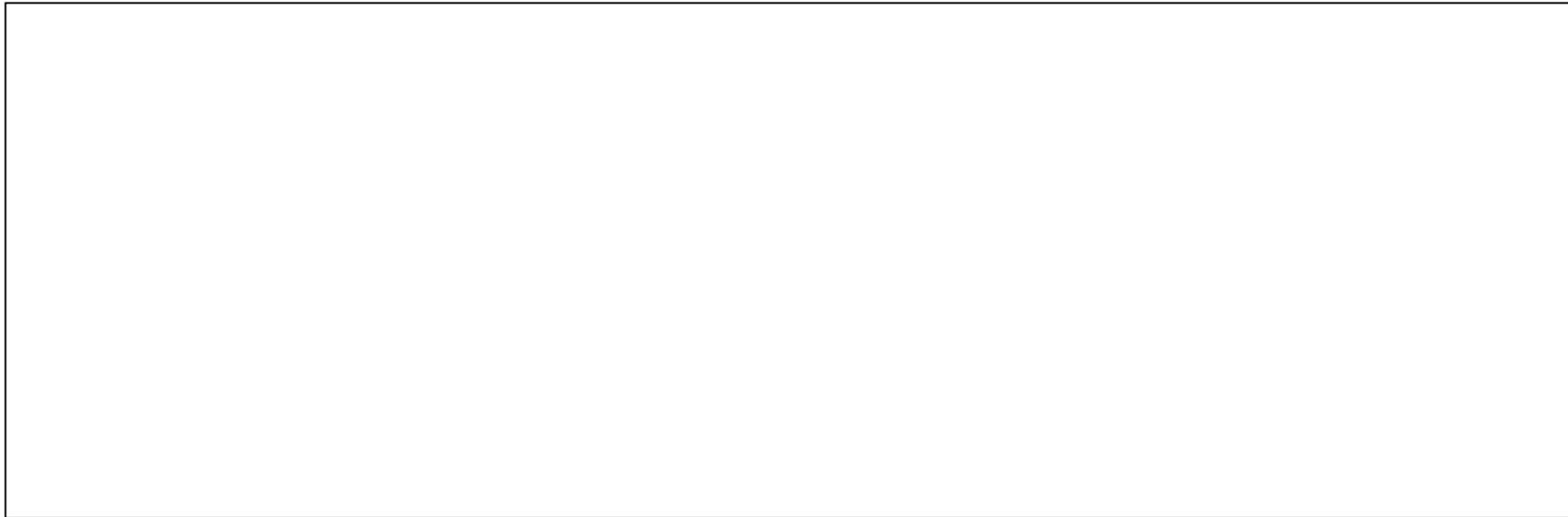
**“CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON *INCONTINENTIA PIGMENTI*”**

NOMBRE \_\_\_\_\_ NO. EXP. INP. \_\_\_\_\_ FECHA CAPTACIÓN \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_(años) SEXO (F/M) \_\_\_\_\_ CLAVE MUESTRA DNA (SANGRE PERIFÉRICA) \_\_\_\_\_

ETAPA DERMATOLÓGICA ACTUAL DE IP (1 a 4, ver apartado correlación fenotipo-genotipo): \_\_\_\_\_

ÁRBOL GENEALÓGICO: # FAMILIA \_\_\_\_\_



**DATOS CLÍNICOS PARA ESTADIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL CUADRO CLÍNICO EN CASO ÍNDICE:**

**I) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

- a) Crisis convulsivas      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- b) Paresia espástica      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- c) Retraso psicomotor      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- d) Retraso mental      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- e) Microcefalia      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**II) DEFECTOS OCULARES**

- a) Estrabismo      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- b) Catarata      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- c) Atrofia óptica      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- d) Anomalías pigmentarias/vasculares de la retina      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- 
- e) Microftalmos      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**III) ANOMALÍAS DENTARIAS**

- a) Anodoncia parcial      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- b) Dentición retardada      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- c) Dientes cónicos      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_
- d) Dientes "en estaca"      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

e) Impactación dentaria SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**IV) DEFECTOS DE ANEXOS CUTÁNEOS: CABELLO**

a) Alopecia del vértex SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

b) Nevos pilosos SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

c) Cejas escasas SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

d) Pestañas escasas SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**IV) DEFECTOS DE ANEXOS CUTÁNEOS: DISPLASIAS UNGUEALES**

a) Onicogrifosis SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

b) Pits ungueales SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

c) Surcos ungueales SI NO Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**ESTADIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL FENOTIPO (CADA RESPUESTA AFIRMATIVA EQUIVALE A 1 PUNTO): \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE SANGRE PERIFÉRICA: \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE MUCOSA ORAL (varones): \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE FIBROBLASTOS DE PIEL NORMAL (varones): \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE FIBROBLASTOS DE PIEL ANORMAL (varones): \_\_\_\_\_**

**PATRÓN DE INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X (en sujetos femeninos, indicar proporciones): \_\_\_\_\_**

EN CASO DE VARONES, INDICAR FÓRMULA CROMOSÓMICA REVELADA EN CARIOTIPO EN SANGRE PERIFÉRICA  
CON BANDAS GTG: \_\_\_\_\_

**ANEXO 1.1 Hoja de captación de datos fenotípicos, genealógicos y moleculares: FAMILIARES EN PRIMER GRADO (PADRES, HERMANOS).**

**“CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON *INCONTINENTIA PIGMENTI*”**

**NOMBRE** \_\_\_\_\_ **FECHA CAPTACIÓN** \_\_\_\_\_

**PARENTESCO CON EL CASO ÍNDICE:** \_\_\_\_\_ **# FAMILIA** \_\_\_\_\_ **#ÁRBOL GENEALÓGICO** \_\_\_\_\_

**EDAD** \_\_\_\_\_ (años) **SEXO (F/M)** \_\_\_\_\_ **CLAVE MUESTRA DNA (SANGRE PERIFÉRICA)** \_\_\_\_\_

**EVALUACIÓN POR DERMATÓLOGO INDICA DATOS CLÍNICOS DE COMPATIBLES O CON DIAGNÓSTICO DE I.P. SI NO**

**EN CASO AFIRMATIVO, LLENAR EL CONCENTRADO DE DATOS FENOTÍPICOS Y MOLECULARES**

**DATOS CLÍNICOS PARA ESTADIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL CUADRO CLÍNICO EN FAMILIARES AFECTADOS:**

**I) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

- |                       |    |    |                                |
|-----------------------|----|----|--------------------------------|
| a) Crisis convulsivas | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| b) Paresia espástica  | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| c) Retraso psicomotor | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| d) Retraso mental     | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| e) Microcefalia       | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |

**II) DEFECTOS OCULARES**

- |   |    |    |                                |
|---|----|----|--------------------------------|
| a) Estrabismo                                     | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| b) Catarata                                       | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| c) Atrofia óptica                                 | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
| d) Anomalías pigmentarias/vasculares de la retina | SI | NO | Comentarios adicionales: _____ |
- \_\_\_\_\_

e) Microftalmos      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**III) ANOMALÍAS DENTARIAS**

a) Anodoncia parcial    SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

b) Dentición retardada SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

c) Dientes cónicos      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

d) Dientes “en estaca” SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

e) Impactación dentaria SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**IV) DEFECTOS DE ANEXOS CUTÁNEOS: CABELLO**

a) Alopecia del vértex SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

b) Nevos pilosos      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

c) Cejas escasas      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

d) Pestañas escasas    SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**IV) DEFECTOS DE ANEXOS CUTÁNEOS: DISPLASIAS UNGUEALES**

a) Onicogrifosis      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

b) Pits ungueales      SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

c) Surcos ungueales    SI      NO      Comentarios adicionales: \_\_\_\_\_

**ESTADIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL FENOTIPO (CADA RESPUESTA AFIRMATIVA EQUIVALE A 1 PUNTO): \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE SANGRE PERIFÉRICA: \_\_\_\_\_**

**GENOTIPO EN DNA DE MUCOSA ORAL (varones):** \_\_\_\_\_

**GENOTIPO EN DNA DE FIBROBLASTOS DE PIEL NORMAL (varones):** \_\_\_\_\_

**GENOTIPO EN DNA DE FIBROBLASTOS DE PIEL ANORMAL(varones):** \_\_\_\_\_

**PATRÓN DE INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X (sujetos femeninos, indicar proporciones):** \_\_\_\_\_

**EN CASO DE VARONES, INDICAR FÓRMULA CROMOSÓMICA REVELADA EN CARIOTIPO EN SANGRE PERIFÉRICA  
CON BANDAS GTG:** \_\_\_\_\_