



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE
INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

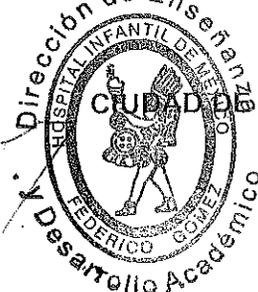
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. NATHALIA MUÑOZ MATALLANA
DIRECTORES DE TESIS:
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
DRA ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA



CUADRO 10 MÉXICO, FEBRERO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



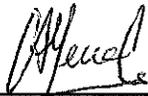
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

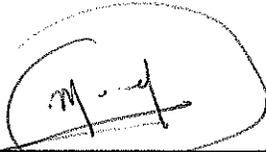
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

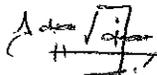
DRA REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO



DR CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. MIRNA E. TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. ADRIANA MA. VALENCIA HERRERA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

A Dios quien ha sido mi más grande compañía, sin Él nada sería. Para Magda, Sebastian y Pedro, por ser mi motivo y quienes a pesar de la distancia me alientan día a día, a Eduardo pues sólo ha traído alegría a mi vida y para los niños con Incontinecia pigmentaria de México pues todos son un libro abierto.

INDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Marco teórico	6
a. Historia	
b. Definición	
c. Epidemiología	
d. Manifestaciones Clínicas	
e. Diagnóstico	
f. Tratamiento	
4. Antecedentes	29
5. Planteamiento del problema	30
6. Pregunta de investigación	31
7. Justificación	32
8. Objetivos	33
a. Objetivo General	
b. Objetivos Específicos	
9. Metodología	34
10. Plan de análisis estadístico	34
11. Procedimientos.....	35
12. Consideraciones Éticas	36
13. Análisis Estadístico.....	37
14. Descripción de variables	38
15. Resultados	40
16. Discusión	45
17. Conclusión	48
18. Cronograma de actividades	50
19. Limitación del estudio	51
20. Bibliografía.....	52
21. Anexos.	55

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

1. RESUMEN

La Incontinencia Pigmentaria (IP) es una rara genodermatosis que afecta principalmente a mujeres y se caracteriza por múltiples manifestaciones clínicas en los tejidos derivados del ectodermo.

OBJETIVO: Consiste en describir cual es la frecuencia de presentación, manifestaciones clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de Incontinencia Pigmenti en el Hospital Infantil De México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero de 1998 hasta diciembre de 2015.

METODO: Mediante un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo se identificaron las manifestaciones clínicas al momento de la valoración inicial por dermatología de los pacientes con Incontinencia Pigmentaria que han sido valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre Enero de 1998 hasta Diciembre de 2015.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con dicho diagnóstico, posteriormente se realizó la recolección de datos de acuerdo a las variables establecidas. Por medio de estadística descriptiva se identificó el tipo y la frecuencia de cada una de las manifestaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

2. INTRODUCCION

La Incontinencia Pigmenti (IP), incontinencia pigmentaria o Síndrome de Bloch-Sulzberger es una enfermedad rara, considerada una genodermatosis, cuyo nombre hace referencia a los hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad (pérdida del pigmento en la dermis). Cursa con afectación multisistémica, en la cual los pacientes se manifiestan con compromiso dérmico como manifestación clínica principal y constante, además de compromiso de otros tejidos derivados del ectodermo, como el sistema nervioso central, los ojos, el cabello, las uñas y los dientes. Sin embargo, los problemas médicos más importantes son la ceguera y alteraciones neurológicas¹. Es por esta razón que se trata de una enfermedad que debe abordarse de manera integral y multidisciplinaria incluyendo a pediatras, neonatólogos, neurólogos, oftalmólogos, dermatólogos, entre otros. La IP está ligada al cromosoma X, con patrón hereditario dominante, por lo que, las afectadas son mujeres y generalmente es letal en los hombres.² Se han descrito casos en hombres atribuyéndose la sobrevivencia a síndrome de Klinefelter³ o mosaicismo somático⁴.

La IP es secundaria a la mutación en el gen NEMO por sus siglas en inglés, (NFkB essential modulator).

En México existen pocos datos sobre la incidencia de esta enfermedad, el Instituto Nacional de Pediatría para el año 2006 presenta una revisión en donde se recogen 36 pacientes en 20 años alrededor de 1.8 casos nuevos por año, de estos 36 pacientes se revisaron 13 casos que contaban con expediente clínico.⁵

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

La importancia de dicha enfermedad radica en que se han descrito en muy pocos estudios las características del síndrome y dada su baja prevalencia son pocos los casos descritos en el mundo.

Al encontrarnos en un hospital de tercer nivel y de concentración hemos tenido la oportunidad de encontrar una alta proporción de casos para poder describir las manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes Mexicanos. El discernimiento de las manifestaciones clínicas de ésta enfermedad permitirá a muchos pediatras y dermatólogos pediatras el reconocimiento y diagnóstico temprano de la enfermedad, para optimizar el manejo de las malformaciones asociadas basado en el patrón y epidemiología observaciones realizadas en la población mexicana.

3. MARCO TEORICO

3.1. CONCEPTOS BÁSICOS

3.1.1 Definición de Genodermatosis

Las genodermatosis son enfermedades genéticas que afectan a la piel y con frecuencia se asocian a manifestaciones en otros órganos, aunque el grado de afectación cutánea no se relaciona necesariamente con la gravedad de la enfermedad. Pueden ser heredadas o no, ya que existen mutaciones espontáneas o cambios epigenéticos, y no todas aparecen en el momento del nacimiento sino que pueden hacerlo a lo largo de la infancia.⁶La Incontinencia Pigmenti se considera una genodermatosis.

3.1.2 Patrones De Mosaicismo En La Piel

Un Mosaico Genético es un organismo compuesto por dos o más poblaciones celulares genéticamente diferentes que se originan de un cigoto genéticamente homogéneo.⁷ Se ha evidenciado clínicamente que las enfermedades de la piel determinadas genéticamente podrían comportarse distribuyéndose en varios patrones de mosaicismo, sin embargo hasta hace muy poco tiempo se ha documentado un fondo citogenético y molecular en estas condiciones.⁸

Una clasificación de los patrones en mosaico arquetípicos incluye las líneas de Blaschko(característico de IP), el patrón en tablero de ajedrez, el patrón filoide, el patrón en parche sin demarcación de la línea media y el patrón de lateralización. A continuación mostramos una imagen que representa los diferentes patrones arquetípicos cutáneos.⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

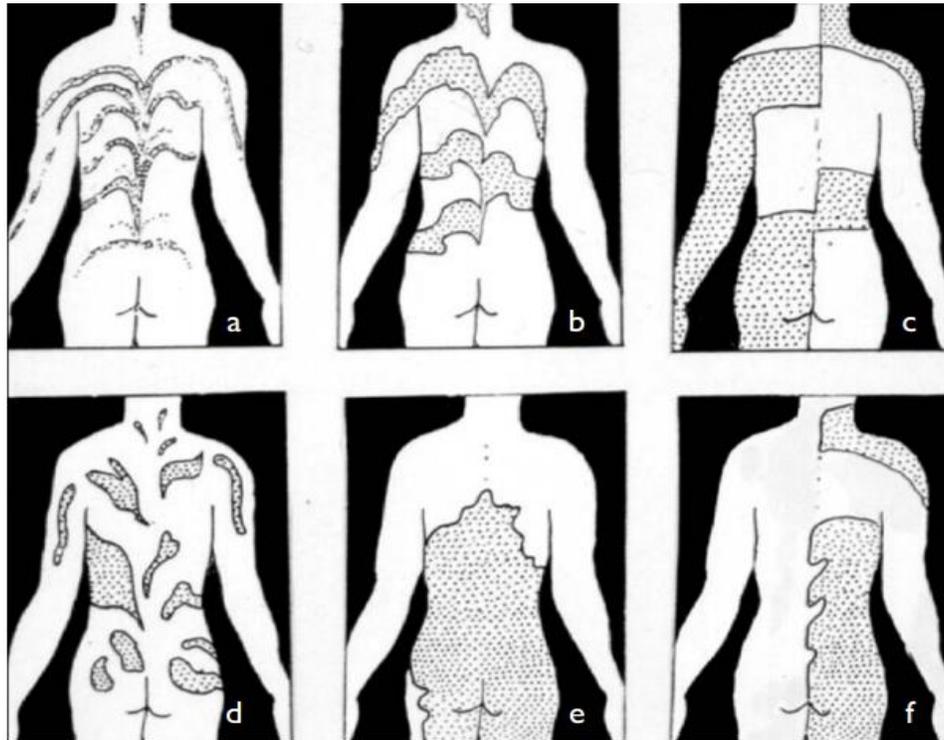


Fig. 2. Patrones arquetípicos de mosaicismo: a) líneas de Blaschko en bandas angostas, b) líneas de Blaschko en bandas anchas, c) patrón en tablero de ajedrez, d) patrón filloide, e) patrón en parches grandes sin respetar la línea media, y f) lateralización.

Ilustración 1 Patrones Arquetípicos de la piel

3.1.3 Las Líneas De Blaschko

Alfred Blaschko (1858-1922) fue un dermatólogo alemán que examinó más de 140 pacientes con manifestaciones cutáneas lineales muy variadas, de múltiples causas y de origen independiente. Se encargó de trasponer estos patrones a moldes y estatuillas. En 1901 presentó su resultados sobre los patrones de distribución de enfermedades dermatológicas lineales en Breslau (Polonia), pero casi concomitantemente, Montgomery había presentado un estudio similar en EE.UU., aunque sin tanto reconocimiento como el anterior.⁸

Se piensa que estas líneas representan la migración de las células derivadas de la cresta neural. Se ha descrito que estas líneas no se corresponden con ninguna estructura anatómica subyacente, ya sea arterial, venosa, linfática o neural;⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

tampoco con las líneas de fusión embrionarias o con los dermatomas (segmentos cutáneos definidos por la inervación sensitiva), sino que son aquellos trazos determinados por la migración de células cutáneas durante la embriogénesis desde la cresta neural.

Estas líneas indican un mosaicismo somático reflejando la distribución de los clones de queratinocitos normales durante la migración embrionaria; es decir estas líneas representarían movimientos normales de la piel durante dicho período. Señalarían por lo tanto el camino que realizan las células en esta etapa y consiguientemente, si se ha producido una mutación, marcarán el recorrido del clon mutado.^{7,8}

Las líneas de Blaschko tienen un patrón característico en forma de “V” en la zona dorsal, de “S” en el abdomen y de “U” invertida desde el área pectoral hacia la extremidad superior, que deriva del crecimiento longitudinal y la flexión del embrión como lo podemos ver en la ilustración 2.⁸

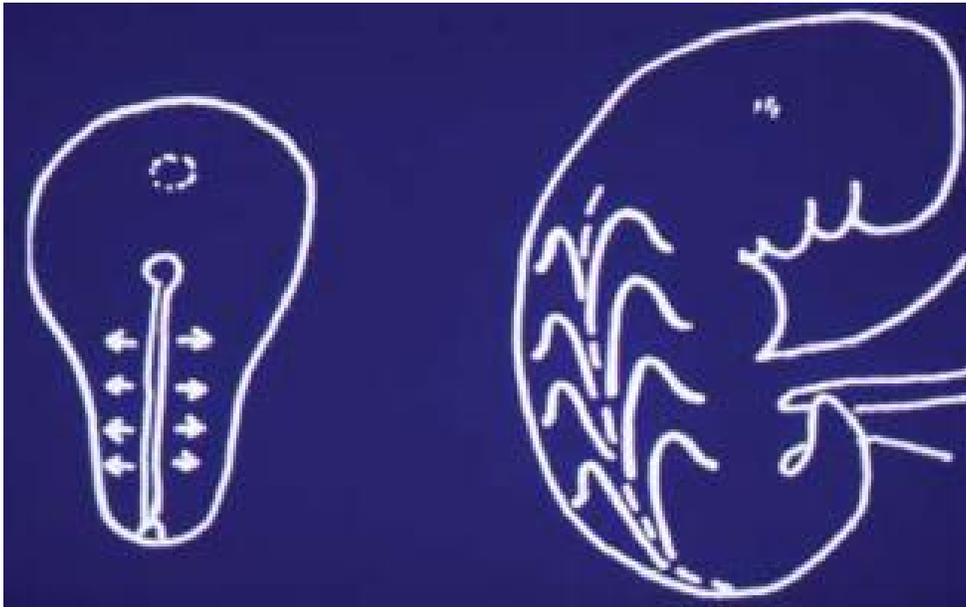


Ilustración 2 Migración Embrionaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

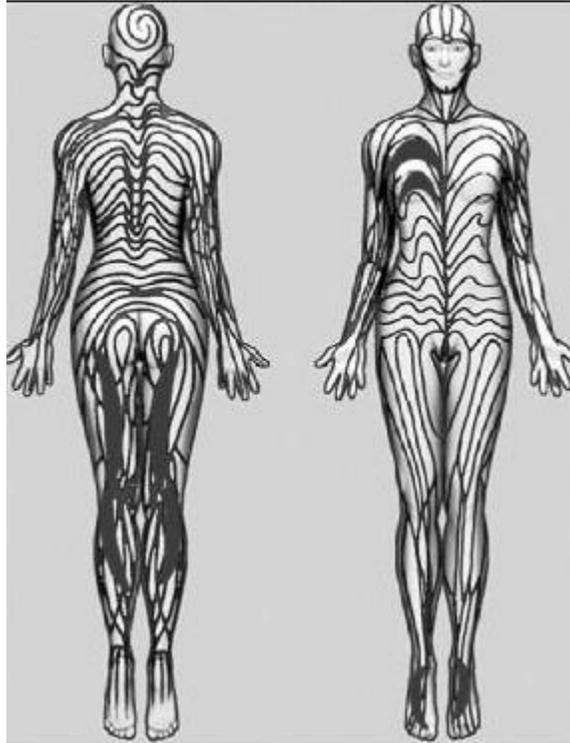


Ilustración 3 Líneas de Blaschko Distribución en el adulto

Las líneas de Blaschko solamente se han descrito en la piel¹⁰. Es así dado que la piel es un órgano de muy rica expresión y muy accesible a la exploración física. No se han logrado demostrar en otros órganos porque se desconocen los patrones de su desarrollo embrionario, pero se han descrito patrones de mosaicismo de distribución en el ojo (por ejemplo lesiones sectoriales del iris o del cristalino o pigmentaciones arremolinadas de la retina), en los huesos (osteopatía estriada) y en el Sistema Nervioso Central sin encontrarse aún su significancia clínica y su trasfondo genético.⁸

Dentro de las dermatosis blaschko-lineales Congénitas se pueden incluir:

- Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos (HNLR)
- Incontinencia Pigmenti
- Nevos
- Acrómico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

- Comedogénico
- Epidérmico Verrucoso Inflamatorio Lineal (NEVIL)
- Sebáceo
- Poroqueratosis lineal.

Las Dermatosis blaschko-lineales Adquiridas incluyen:

- Atrofodermia lineal de Moulin
- Liquen estriado



Ilustración 4 Lesiones Vesiculares siguiendo las líneas de Blaschko¹¹

3.2 LA INCONTINENCIA PIGMENTARIA(IP)

La enfermedad fue descrita por primera vez por Garrod, en 1906 y posteriormente definida por Bloch en 1926 y Sulzberger en 1928 como Incontinencia Pigmenti. En 1976 Carney realizó una revisión de la literatura y publicó sus series individuales de reporte de casos. En 1989 el gen asociado a los casos familiares fue asociado al cromosoma Xq28 y específicamente descrito en 2000.^{1,2,3}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

La Incontinencia Pigmenti también conocida como síndrome de Bloch- Suzberger, es un síndrome multisistémico ligado a X, dominante y generalmente es letal in útero para los varones.^{1,3,5} Afecta y se expresa con mayor proporción en las mujeres, con una diversidad importante en las manifestaciones y compromiso clínico ya que involucra a los tejidos derivados del ectodermo de múltiples sistemas, incluyendo la piel y sus apéndices, los dientes, el tejido ocular y el tejido del sistema nervioso central, los problemas médicos más significativos y que generan mayor impacto en estos pacientes están relacionados con la visión y el sistema nervioso central.¹²

3.2.1. ETIOLOGIA

La revisión de los casos familiares de IP, ha sugerido que es una condición en la que hay un gen ligado a X dominante, pues tiene una alta letalidad en varones, este modo de herencia es soportado por la alta tasa de transmisión mujer - hombre, mujer –mujer y además un incremento en la tasa de abortos.¹ Se han reportado casos de IP en el síndrome de Klinefelter y se ha descrito transmisión de padre a hija, en estos casos el papa ha sido el primer afectado de los miembros de la familia.¹ Desde el año 2000, “The International Incontinentia Pigmenti Consortium⁶” ha relacionado mutaciones del gen NEMO (NF-kB Essential MOdulator) con la presencia de Incontinencia Pigmenti, mas recientemente este gen es también conocido como IκBKG: inhibidor del factor kappa B quinasa subunidad gamma nuclear: una proteína que en los humanos está codificada por el gen IκBKG¹³. La mutación más frecuente (en el 80% de los casos) consiste en una reestructuración genómica que resulta en una delección de parte del gen (exones del 4 al 10). Este gen, localizado en Xq28, codifica la proteína NEMO moduladora de la actividad del factor de transcripción NF-kB que participa, entre otras muchas funciones, en el

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

control del crecimiento del epitelio estratificado y en la regulación de la apoptosis en la piel, la mutación permite que las células estén más propensas a terminar de manera rápida en muerte celular lo cual puede explicar las lesiones características de la Incontinencia Pigmenti. La presencia de la alteración de este gen en los varones está relacionada con la letalidad.^{9,12}

El producto del gen IκBKG tiene como función normal la regulación de la expresión de otros genes que controlan al sistema inmune, la inflamación y la protección de apoptosis. En las pacientes afectadas existe una ausencia de activación de NFκB que se expresa como una alta sensibilidad a la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁴

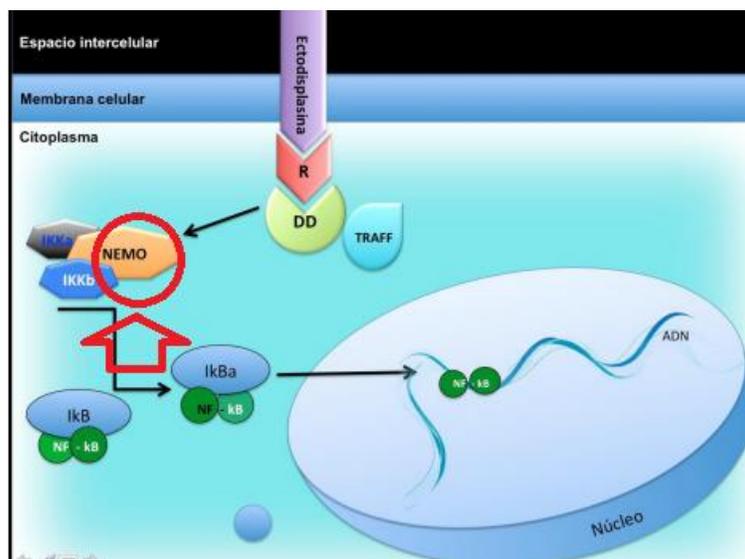


Ilustración 5 Vía de señalización mediada por el Gen NEMO

Por la razón biomolecular anteriormente expuesta es que además en la patogenia de la IP también se ha propuesto la asociación con una inmunodeficiencia primaria con manifestaciones inmunes y no inmunes. Estudios clínicos previos han informado de la implicación de síndrome de IP en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la enterocolitis atípica, síndrome de Behçet y la artritis reumatoide.¹⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

En nuestro hospital se ha descrito dicha asociación, en el año 2015 se presentó el caso de una lactante de dos meses de edad con Incontinencia Pigmenti, que cursó con alteraciones neurológicas severas y crisis convulsivas. En quien la citometría de flujo para el recuento de subpoblaciones de linfocitos mostró linfopenia grave (CD45 = 433, de lo cuales el 99% fueron linfocitos T (CD3 = 429) y solo el 1% de linfocitos B), con inmunoglobulinas en los límites normales bajos. Lo que se correlaciona con lo descrito, pues la mayoría de los afectados presenta inactivación de los leucocitos y fibroblastos periféricos.⁴ La inmunodeficiencia celular grave condicionó la muerte, por lo que aunque poca, existe evidencia de la expresión grave de esta enfermedad.¹⁶

La apoptosis conduce a respuestas inflamatorias que inducen la síntesis y liberación de diferentes quimioquinas, incluyendo exotaxina con la consecuente la infiltración de eosinófilos y posterior oclusión microvascular, uno de los postulados acerca del compromiso neurológico y retiniano en esta enfermedad.¹⁷

3.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Tiene una incidencia de 1 /10.000 a 0,7- 1 /100.000^{2,12} Es la primera enfermedad humana en la que se detectó una mutación de un componente de la vía de señalización nuclear del factor -kappa B (NF- kB).¹² Entre un 50-96 % de los casos tienen una historia familiar positiva.¹⁵ Sin embargo, la incidencia específica de esta enfermedad todavía no está clara en México, sólo se han realizado estimaciones aproximadas. El número total de pacientes IP registrados en la literatura para el período 1906-2012 era de 2291 (91,83 % mujeres, un 5,85% de los varones y 2,32 % con sexo no especificado).¹³

El 80% de los pacientes portadores de IP presentan compromiso extracutáneo.¹⁸

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

3.2.3. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la Incontinencia Pigmenti son muy variables pueden ir desde la presentación única con anomalías en la piel, hasta casos graves que se pueden acompañar de importante daño neurológico y alteraciones en la respuesta inmunitaria.^{1,16,19}

A. MANIFESTACIONES CUTANEAS

Usualmente las manifestaciones cutáneas tienen una secuencia cronológica de aparición caracterizada por una progresión en 4 etapas bien definidas³: vesiculosa, verrugosa, pigmentada y atrófica, de duración variable, Sin embargo en ocasiones se superponen y puede suceder que no todas estén presentes en un paciente.³

Las manifestaciones en piel pueden estar presentes al nacimiento y/o deben presentarse en las primeras semanas de vida (2 semanas), manifestaciones como la alopecia cicatricial y alteración de uñas, se consideran manifestaciones en edad adulta de la IP¹⁴.

- Etapa 1

Es conocida como fase vesicular o inflamatoria: Es caracterizada por el desarrollo de papulas, vesículas o ampollas sobre piel eritematosa dispuestas en forma irregular o con distribución lineal en tronco y extremidades que están presentes durante las dos primeras semanas de vida e histológicamente se observan vesículas intraepidérmicas eosinófilica y edema dérmico. Las lesiones aparecen al nacer o durante los primeros meses de vida y pueden persistir semanas o meses. En esta fase de la enfermedad podemos encontrar leucocitosis y eosinofilia hasta en el 70% de los casos.¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.



Ilustración 6 Lesiones Vesiculares ^{18,20}

- Etapa 2:

Es conocida como fase verrucosa, se caracteriza por la presencia de papúlas hiperqueratósicas o verrucosas compuestos por pápulas y pústulas hiperqueratósicas²¹, formando placas lineares. Aparecen entre la 2° y 8° semana de vida, y desaparecen después de algunos meses. Ambas etapas podrían pasar desapercibidas si ocurren durante la vida intrauterina. Histológicamente se aprecia hiperplasia dérmica hiperqueratosis y papilomatosis. ^{18,20}



Ilustración 7 Lesiones Verrucosas ^{18,20}

- Etapa 3:

Es conocida como fase hiperpigmentada. Las lesiones características son máculas de color marrón, grisáceo o azuladas que siguen las líneas de Blaschko en patrones

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

arremolinados. Histológicamente se describe degeneración vacuolar de las células de la capa basal de la epidermis y presencia de melanina en la dermis papilar. Se presenta entre la 12^o y 40^o semana de vida, se mantiene durante la infancia y desaparece lentamente^{3,4,8,18}



Ilustración 8 Lesiones hiperpigmentadas^{8,18}

- **Etapa 4:**

Es conocida como fase Hipopigmentada. Se caracterizan por la presencia de lesiones hipopigmentadas y se suelen desarrollar durante la adolescencia. También pueden aparecer en la vida adulta en piel de tronco y miembros.^{19,22}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.



Ilustración 9 Lesiones hipopigmentadas ^{15,19}

Los diagnósticos diferenciales que hay que tener en cuenta ante la sospecha de IP dependen de la etapa en la que se encuentre la enfermedad: Para la fase 1 o vesicular cabe plantear herpes neonatal, impétigo ampolloso por *Staphylococcus aureus*, mastocitosis, histiocitosis, epidermólisis ampollosa hereditaria y enfermedad ampollosa por IgA lineal. Para la fase 2 o verrucosa, se deben incluir nevus epidérmico lineal y liquen estriado. En la fase 3 o hiperpigmentada, cabe señalar la hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos y síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn.

Y para la fase 4 hipopigmentada, se consideran la hipomelanosis de ITO y la aplasia cutis. ^{10,18}

En la Incontinencia Pigmenti se ven comprometidos los anexos cutáneos. El cabello se caracteriza por ser fino y escaso, en un 40% de los casos se ha asociado la presencia de alopecia cicatricial del vértex.¹⁸ Las uñas podrían presentarse distróficas, e incluso desarrollar tumores queratósicos periungueales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**



Ilustración 10 Alopecia del Vértex⁸

B. OTRAS MANIFESTACIONES

Se asocia a manifestaciones extracutáneas de carácter neurológico, oftalmológicas, dentales y de anexos cutáneos.

- Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas asociadas con IP son variadas, van desde un solo episodio de convulsión hasta retraso psicomotor, deterioro intelectual, hemiplejía, epilepsia, ataxia cerebelosa, microcefalia, encefalopatía neonatal, encefalitis y derrame cerebral neonatal o en la infancia.¹⁹ Las alteraciones neurológicas son frecuentes en el 13 al 50 % de los pacientes y cobran importancia dado que su hallazgo marca el pronóstico de la enfermedad en cuanto al desarrollo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

psicomotor y futuro neurológico. La patogénesis de los trastornos del SNC en incontinencia pigmentaria sigue siendo poco clara ²³, pero se ha informado de que las anomalías vasculares y los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel importante en los trastornos del SNC.¹⁷ Pueden expresarse con datos clínicos de epilepsia, retraso psicomotor, parálisis espástica o mixta o sin repercusión clínica aparente. Hay reporte de asociación con convulsiones y retardo del desarrollo Psicomotor hasta del 30% de los pacientes.¹⁴

La encefalopatía también puede estar presente en la primera semana de vida, se manifiesta como crisis convulsivas y alteraciones en el nivel de la conciencia. Las imágenes por resonancia magnética (RM) cerebral, en estos niños revela una lesión periventricular la sustancia blanca, infartos hemorrágico y lesiones corticales dispersas que no tienen una clara distribución vascular.²⁴

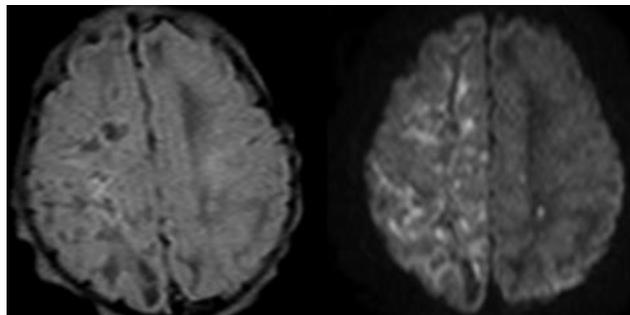


Ilustración 11 Áreas de encefalomalacia en paciente con IP ²⁴

- Anexos cutáneos

A nivel de faneras se puede observar onicodistrofia del 5 al 10% de los pacientes con IP además de displasia y tumores queratósicos periungueales. El pelo es fino

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

y escaso. Hay alopecia en el 40% de los casos también se describe cabello lanoso, grueso y seco, así como implantación en “parches” de cabello y zonas de alopecia.²⁵



Ilustración 12 Cambios en la textura del cabello²

- **Dental**

Las alteraciones odontológicas (presentes en el 65%-80% de los casos) son: retraso en la erupción dentaria, caries, anodontia parcial, hipodoncia, microdontia, anomalías en la forma de los dientes (anormalmente cónicos o en clavija), micrognatia, prognatia y paladar gótico alto. Pueden observarse áreas focales de hipo/hipermineralización en el esmalte dentario. Se ha descrito Anodontia 66%, se ha descrito la alteración del esmalte como la más frecuente presente hasta en el 90 % de pacientes. ¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.



Ilustración 13 Alteraciones dentales del arco y anodontia en IP²⁶

- Ocular

A nivel ocular pueden observarse cambios pigmentarios de la retina: Tanto un moteado difuso por áreas con hipopigmentación, como anomalías de la retina periférica con áreas de hipovascularización (*lesión patognomónica*).

En las lesiones de la retina, la isquemia y fenómenos oclusivos vasculares están presentes por lo que es probable que también se produzcan en el SNC. Algunos informes sugieren que la inflamación juega también un papel importante. Muchos autores informan infiltración eosinofílica peri vascular e intra vascular en el sistema nervioso central y en las lesiones de la retina¹⁷. También puede observarse pseudoglioma, retinoblastoma intraocular con calcificaciones, cataratas, leucocoria, queratopatía, estrabismo, atrofia óptica, glaucoma congénito y esclerótica azul. La neovascularización de la retina puede llevar al desprendimiento, que puede ser rápidamente progresivo (menos de 6 meses) o fluctuante durante muchos años. Más del 90% de los pacientes tiene una visión normal. El estrabismo, las cataratas y cambios retinianos han sido descritos en un 25- 35% de los pacientes. ^{10,15}

Han sido reportados defectos esqueléticos como deformidades craneales, espina bífida o fisura palatina hasta en el 40 % de los casos, además se ha descrito la ausencia de alguna de las extremidades en asociación con la IP, las anomalías

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

de las extremidades como un pequeño muñón de la mano o del pie también se observa en algunos síndromes craneofaciales como el síndrome de Saethre - Chotzen. La correlación entre la NF- kappa B y IP es interesante ya que NF- kappa B parece desempeñar también un papel importante en la formación de la cresta ectodérmica apical que es esencial para el crecimiento de la extremidades.^{1,12}

Otras como la hipoplasia mamaria es citada como 10 veces más frecuente que en la población general.

3.2.4. HISTOPATOLOGIA

Etapa 1: Se caracteriza por espongiosis con eosinófilos y formación de vesículas epidérmicas. En el estadio temprano de la fase vesicular existe una infiltración masiva de eosinófilos en la epidermis y una marcado aumento de los leucocitos en sangre periférica, con un alto predominio de eosinófilos que puede alcanzar recuentos hasta de 65%.^{1,7}

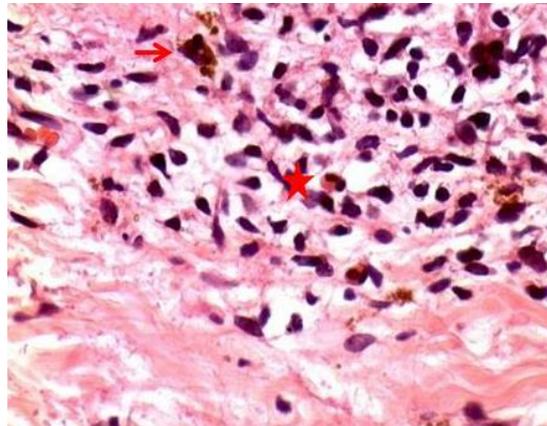


Ilustración 14 Imagen de histopatología: Infiltrado de eosinófilos a nivel dérmico⁷

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

En la fase verrucosa, se han descrito cambios de acantosis, hiperqueratosis, papilomatosis irregular y disqueratosis, se observa, papilomatosis irregular e hiperqueratosis, con células disqueratósicas dispersas y degeneración con vacuolización de la capa basal.^{10,14} La patogénesis de esta condición parece estar relacionada con alteraciones en la vía de NF- κ B y no estar directamente relacionada con los melanocitos^{1,20}. En la fase hiperpigmentada hay presencia de melanófagos en el infiltrado inflamatorio y melanina libre en la dermis, con ausencia o disminución de la melanina en la capa basal de la epidermis, se ha observado degeneración de las células basales y macrófagos cargados de melanina en la dermis. Con el tiempo la hiperpigmentación se decolora y la piel entra en un estado de atrofia, en donde hay deficiencia de vascularidad y pérdida de los folículos, se detallan queratinocitos apoptóticos y atrofia de los folículos pilosos, con ausencia del músculo erector del pelo lo que se ha descrito asociado a la fase hipopigmentada.¹

A continuación presentamos una tabla en donde se resumen las diferentes etapas clínicas de la IP, con su manifestación clínica en piel, los hallazgos histopatológicos más llamativos para cada fase y los diagnósticos diferenciales que debemos tener en mente para el abordaje de los paciente con sospecha clínica de IP.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

Etapas de cambios en la piel, evolución de la IP: Hallazgos clínicos, hallazgos histológicos y diagnóstico diferencial.¹³

<i>Etapas</i>	<i>Cambios en la piel</i>	<i>Edad Aparición</i>	<i>Hallazgos Histológicos</i>	<i>Diagnóstico diferencial</i>
Etapa 1 Vesicular	Eritema y ampollas o vesículas	Al nacimiento o dentro de las primeras semanas de vida. Desaparece aprx a los 18 meses.	Espongiosis eosinofílica y vesículas que contienen eosinófilos intraepiteliales . Muchos queratinocitos apoptóticos en la epidermis.	Epidermólisis ampollosa Infección bacteriana bullosa Herpes simple. Varicela. Herpes zoster.
Etapa 2 Verrucosa	Rash Hipertrófico	Dentro de los primeros meses de vida ; por lo general tiene una duración de unos meses	Papilomatosis , hiperqueratosis , acantosis de la epidermis. Muchas Células apoptóticas en la epidermis que forman remolinos escamosos.	Verrugas simples Nevo verrucosus - Molusco contagioso Condrodisplasia punctata Nevus epidérmico lineal
Etapa 3 Hiperpigmentada	Hiperpigmentación	Por lo general comienza como etapa 2 comience a resolver ; persiste en la edad adulta	Incontinencia de melanina marcada con numerosos melanófagos en la dermis. Hiperplasia epidérmica. Células apoptóticas dispersas en la epidermis.	Hipomelanosis de Ito Síndrome de Naegeli Mosaicismo pigmentario
Etapa 4 Hipopigmentada	Hipopigmentación y alopecia	La hiperpigmentación comienza a desvanecerse entre los 10 y los 20 años; no se produce en todos los pacientes.	Epidermis atrófica Reducción masiva de melanina en la capa basal Persistencia de cuerpos apoptóticos en la epidermis o dermis papilar Ausencia total de unidades pilosebáceas y glándulas ecrinas.	Vitiligo con la alopecia localizada Los diferentes tipos de displasia ectodérmica

Ilustración 15 Resumen de las características de IP

3.2.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico es clínico, es importante el antecedente de afección en un familiar en primer grado, el estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico.⁵ Las manifestaciones cutáneas son diagnósticas, sin embargo, la ausencia de las lesiones no excluye el diagnóstico.¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

Los hallazgos histopatológicos más comúnmente descritos consisten en la presencia de melanina libre en la dermis o dentro de los melanófagos dérmicos.⁵

Se han descrito criterios diagnósticos relacionados con la presencia o ausencia de afección familiar, fueron descritos en 1993 y hasta la actualidad son válidos, descritos por Landy y Donnai.^{16,27}

<i>Criterios Diagnósticos para Incontinencia Pigmenti. Al menos un criterio mayor y cualquiera de los menores para establecer el diagnóstico.</i>	
Sin evidencia de IP en un familiar femenino en primer grado	Con evidencia de IP en un familiar femenino en primer grado
<p>Criterios Mayores</p> <p><i>Rash neonatal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema • Vesicular • Eosinofilia <p><i>Hiperpigmentación típica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tronco • Líneas de Blaschko • Hipopigmentación en la adolescencia <p><i>Atrofia Cutánea</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones con líneas atróficas • Lesiones alopécicas 	<p>Probable con alguna de las siguientes:</p> <p>Erupción típica de rayas IP Hiperpigmentación Hipopigmentación Alopecia en el vértice Dentición anómala Pelo lanoso Enfermedad de la retina Múltiples abortos involuntarios masculinos</p>
<p>Criterios Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías dentales • Alteraciones en retina • Afección de las faneras • Pelo de aspecto lanudo/alopecia en espiral • Anomalías de la uñas 	

Ilustración 16 Criterios Diagnósticos 1993- Landy y Donnai

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

El antecedente familiar en primera línea es un factor importante pero el descubrimiento del gen implicado en la patogénesis de la enfermedad, el gen NEMO, supone un avance importante para la confirmación del diagnóstico clínico³. Para la década de los 90 antes de conocerse su base genética el estudio anatomopatológico confirmaba el diagnóstico.²²

En 2014 se realizó una actualización de los criterios diagnósticos de Incontinencia Pigmenti, debido a que el gen causante y el tipo de mutación no se conocían aún, Landy y Donnai no podían considerar la posibilidad de confirmar el diagnóstico de IP mediante la detección de la mutación del gen IKBKG usando pruebas de genética molecular, esta nueva propuesta de criterios realizada por Mini ´c et al, se describirá en la siguiente tabla.¹³

<i>Propuesta para actualización de los criterios Diagnósticos para Incontinencia Pigmenti.</i> ¹³ <i>Mini ´c et al.</i>	
<p>Criterios Mayores <i>Etapas típicas de la piel IP distribuidas a lo largo líneas de Blaschko :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Etapa verrucosa • Etapa vesículo - ampollosa • Fase hiperpigmentada • Fase hipopigmentado 	<p>Condiciones para establecer el diagnóstico de IP</p> <p><i>No hay evidencia de IP en una pariente de primer grado:</i> Si carece de datos genéticos de mutación de IKBKG , por lo menos dos o más criterios mayores o uno mayor y uno o más criterios menores son necesarios.</p> <p>En el caso de la confirmarse la mutación IKBKG cualquier criterio mayor o menor típico de IP por si solo es válido para el diagnóstico.</p> <p><i>Evidencia de IP en una pariente de primer grado :</i> Cualquiera (un) criterio mayor o al menos dos criterios menores</p>
<p>Criterios Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías dentales • Anomalías oculares • Anomalías del SNC • Alopecia • Anomalías del cabello (pelo ralo , pelo lanoso, anomalías de las cejas y las pestañas) • Uñas anormales • Anomalías del paladar • Anomalías del pezón y el seno 	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

<ul style="list-style-type: none">• Abortos involuntarios múltiples machos• Hallazgo histopatológico típico	
--	--

Ilustración 17 Nueva propuesta de criterios diagnósticos 2014- Mini 'c et al.

Parece probable que con el tiempo ensayos de oligonucleótidos reemplazarán a la mayoría de los otros métodos de rastreo de la mutación de rutina de las enfermedades más comunes y la secuencia planificada se utilizara cada vez más para las enfermedades raras.

3.2.6 TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático, en el periodo neonatal consiste en evitar la infección de las lesiones manteniéndolas secas, no existe un tratamiento efectivo para la resolución de las lesiones en ninguna fase de la Incontinencia Pigmenti. Se debe realizar screening retiniano en los neonatos y se debe realizar consejo genético en las pacientes afectadas dada su condición de herencia dominante. Si se considera como diagnóstico prenatal deben ofrecerse test moleculares confirmatorios.^{1,3,4,7}

Se ha considerado el uso de corticoides, hay sólo tres informes sobre el tratamiento de la fase aguda de trastornos del SNC en la incontinencia pigmentaria sin tener definido un protocolo de tratamiento establecido. Teniendo en cuenta que los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel importante en los trastornos del SNC en IP, puede ser razonable para administrar terapias anti- inflamatorias con corticosteroides para la fase aguda del trastorno del SNC en IP, sin embargo es importante determinar y realizar futuras investigaciones para el protocolo de manejo para dichos pacientes. Además es necesario establecer en qué fase de evolución de la enfermedad se presenta la afección aguda, pues los reportes que han

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

mostrado viabilidad con dicho manejo lo describen como útil en la fase aguda sin delimitarse bien el momento de esta fase¹⁷.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

4. ANTECEDENTES:

La Incontinencia Pigmenti es una patología poco frecuente, frecuencia de 0,7: 100.000, Se han reportado cerca de 700 casos 97% son femeninos.^{3,11} Es de carácter autosómico dominante y está ligada al cromosoma X, siendo letal en los hombres. Se caracteriza por la expresión de alteraciones dermatológicas presentes desde el nacimiento o que aparecen en las 2 primeras semanas de vida.^{3,9} Se asocia a manifestaciones extracutáneas de carácter neurológico, oftalmológico, dental y de anexos cutáneos. Cabello Alopecia lineal 30%, Uñas: Cambios distróficos 5-10%, Dental: Anodontia 66%, Ocular: Estrabismo, cataratas, cambios retinianos 25- 35%, SNC: Convulsiones Retardo del desarrollo Psicomotor 30%, Ya se ha realizado una revisión (estudio descriptivo, observacional, transversal), sobre la experiencia frente a esta patología en el Hospital Infantil de México desde enero de 1980 hasta diciembre de 1995. Se analizaron 8 casos de Incontinencia Pigmenti los hallazgos histopatológicos y las manifestaciones clínicas asociadas.^{2,3,10,11}

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incontinencia pigmentaria es una patología de la piel de trasfondo genético y muy poco frecuente en la cual hay manifestaciones clínicas relacionadas con el ectodermo superficial y del neuroectodermo.¹ Hay variaciones frente a los hallazgos histopatológicos y el tiempo de evolución frente a la fase en que se encuentra la enfermedad. En la población mexicana no se ha caracterizado la frecuencia de la presentación y tampoco se han caracterizado las manifestaciones clínicas relacionadas. EL Hospital Infantil de México es una Institución de gran complejidad en la cual se concentran patologías infrecuentes, por lo cual es posible describir las características dicha patología de manera retrospectiva. No hay revisiones sobre las características en la población mexicana. Las revisiones realizadas se han descrito en países del medio oriente y en Europa. No existe un consenso en la literatura sobre la frecuencia de aparición de las manifestaciones clínicas los rangos son muy variables.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de presentación, manifestaciones clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de Incontinencia Pigmenti, en el Hospital Infantil De México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero de 1998 hasta diciembre de 2015?

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

7. JUSTIFICACIÓN

No existen en México estudios que describan o revisen las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con incontinencia pigmentaria.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de Tercer Nivel que concentra pacientes con patologías poco frecuentes, siendo una fuente de valiosa información para su revisión.

Aunque es baja la proporción de pacientes que cursa con dicha patología, su identificación y seguimiento es importante dado el carácter de compromiso multisistémico de la enfermedad.

La identificación de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes que cursan con incontinencia pigmentaria, nos permitirá realizar acciones para organizar un protocolo de abordaje frente al manejo del paciente.

8. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Incontinencia Pigmenti del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero 1998 a diciembre 2015.

Objetivos Secundarios

1. Describir las características demográficas de la población estudiada.
2. Describir la frecuencia de presentación de la Incontinencia Pigmenti de acuerdo a su clasificación.
3. Describir evolución de los pacientes con este padecimiento.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

9. METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio:** Transversal, ambilectivo, descriptivo.
- **Lugar:** Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- **Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Incontinencia Pigmenti.
- **Periodo de estudio:** Enero de 1998 a diciembre de 2015.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico clínico de Incontinencia Pigmenti
2. Pacientes de género masculino o femenino.
3. Menores de 18 años de edad.
4. De enero de 1998 a diciembre de 2015.

Criterios de exclusión.

Pacientes de los que no podamos tener acceso al expediente clínico.

Criterios de eliminación:

Pacientes con expedientes incompletos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

11. PROCEDIMIENTOS:

Una vez identificados los pacientes que cumplieron los criterios de selección, se procedió a la revisión de los expedientes clínicos y llenado de una hoja de recolección de datos con las variables de estudio. **Anexo 1.**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que este estudio, es observacional y retrospectivo, no involucra realizar alguna intervención en los pacientes, por lo que no fue necesario su valoración por un comité de ética, al no interferir con lo establecido por la XVIII Asamblea Médica Mundial llevada a cabo en Helsinki y posteriormente revisada en Seúl, Corea, en el año 2008.

Se guardará confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

13. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaron los datos en una base de datos y se analizarán mediante el programa SPSS versión 17 y se presentan mediante estadística descriptiva y analítica de acuerdo al tipo de variables.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

14. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación se describen las variables que serán estudiadas:

Variables de estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Género	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dado por resultado la especialización de individuos en variedades femenina y masculino.	Femenino o Masculino	Variable cualitativa nominal dicotómica
Edad	Se tomará en cuenta la edad cronológica del paciente al momento del diagnóstico y al momento de la aparición de síntomas.	Se medirá en número de años y meses de vida.	Variable cuantitativa continúa.
Procedencia	Es el lugar de origen o donde nace.	Se considerará el estado de nacimiento, dentro de la República Mexicana.	Variable cualitativa nominal

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

Variables de estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Biopsia de Piel	Examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo	Se buscará la realización o no de biopsia.	Variable cualitativa nominal dicotómica
Antecedente familiar de Incontinencia Pigmenti	Antecedente familiar en primer o segundo grado de la misma enfermedad.	Antecedente familiar en primer o segundo grado de la misma enfermedad.	Variable cualitativa nominal dicotómica
Manifestaciones clínicas	Expresión clínica de las alteraciones encontradas en la piel.	Descripción de las anomalías encontradas en la piel. Ej ampolla, vesícula.	Variable cualitativa nominal
Estadio Clínico al diagnóstico	Grado de afectación o de expresión de las manifestaciones en piel	Clasificación de acuerdo a la manifestación clínica en Grado I,II,III,IV	Variable cualitativa nominal
Otras manifestaciones clínicas	Se refiere a las manifestaciones clínicas extracutáneas que sean presentadas por los pacientes.	Alteración o manifestación de enfermedad ocular, de los anexos, audición, del sistema nervioso central, cardiológica, ósea.	Variable cualitativa nominal

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

15. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio entre enero de 1998 y diciembre 2015, la base de datos del Hospital Infantil de México, que filtra los pacientes en base a la nomenclatura CIE-10, arrojó 37 pacientes con diagnóstico de IP, de los cuales excluimos 2 de estos, pues no correspondían al diagnóstico. El total de nuestra muestra fue de 35 pacientes con el diagnóstico de Incontinencia Pigmenti que cumplían con todos los criterios de inclusión, para el análisis de los datos.

La mayoría de los casos son referidos de otras instituciones, para la valoración por dermatología pediátrica.

Los datos sobre el inicio y evolución de la enfermedad y las variables a evaluar así como la información aportada por las interconsultas de varias especialidades como dermatología, estomatología y neurología se obtuvieron del expediente clínico.

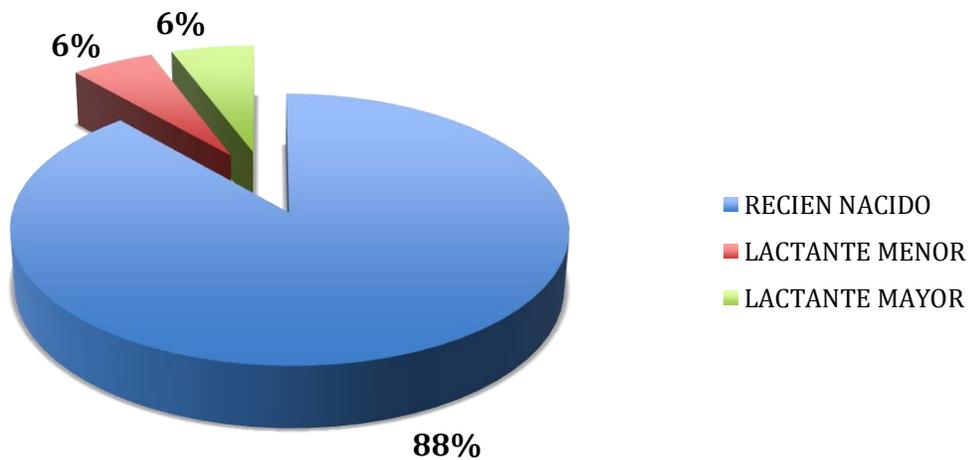
La distribución de la enfermedad por género se presentó de la siguiente manera: 4 pacientes (11%) correspondieron al sexo masculino y 89% al sexo femenino (31), con una relación masculino:femenino de 1:7.7.

El rango de edad osciló entre los 3 días y los 132 meses, con una edad media al diagnóstico a los 18 meses de edad ± 30 meses.

La distribución de los pacientes de acuerdo al grupo etario se muestra en la gráfica 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI DE ACUERDO AL GRUPO ETARIO AL DIAGNÓSTICO



Como podemos observar en la gráfica anterior el 88% de los pacientes se presentaron manifestaciones clínicas dermatológicas al nacimiento, el 6 % de los pacientes con aparición de los síntomas en la etapa de lactante menor y el otro 6% con aparición de los síntomas en la edad de lactante mayor. No se reportó aparición de síntomas en la etapa preescolar ni en escolares.

Ninguno de los pacientes revisados contaba con pruebas para descartar coinfección por patógenos del grupo TORCH.

Todos los pacientes fueron valorados en la consulta de dermatología pediátrica. Se sospechó clínicamente de Incontinencia Pigmenti, pues el 100% de los pacientes tenían manifestación cutánea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

El 42,8% de los pacientes (n=15) contaban con reporte de histopatología. El hallazgo histopatológico más frecuentemente descrito (34%- (n=12)) fue el de Hiperplasia Melanocítica con incontinencia del pigmento.

Se evidenciaron 8 pacientes con antecedente familiar de IP que corresponde al 22,9% de la población evaluada. Tan sólo 2 de las madres de los 35 pacientes referían historia personal de abortos recurrentes lo que corresponde a un 5,7% de los casos.

El 11,4 % de los casos revisados cursaban con antecedentes perinatales de importancia como enfermedades infecciosas o autoinmunes durante la gestación.

Al momento del diagnóstico la dermatosis en que presentaban los pacientes tuvo la siguiente distribución: diseminada 77%, generalizada 23,5% y una afección localizada el 2,9%.

El 100% de los pacientes tenían manifestación cutánea al diagnóstico, según el segmento corporal la afección se comportó de la siguiente manera: 100% de los pacientes cursaban con afección en el tronco, 94,3% de los pacientes cursan con afección de las extremidades y el 45,7% con afección de la cabeza.

La manifestación dermatológica más frecuente fue la de máculas con un 77,1%, seguida por las verrucosidades presentes en 25,7% y las vesículas en un 23%, con menor frecuencia se reportaron pápulas en un 11,4% de los casos revisados.

En cuanto a la etapa de evolución de la enfermedad encontramos la siguiente distribución al momento del diagnóstico: 71,4% de los pacientes en la Etapa III de la enfermedad, 20% en la Etapa II y 14,3 % en la Etapa I y IV.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

Las manifestaciones clínicas derivadas de otros tejidos del ectodermo tuvieron la siguiente distribución, como se muestra en la tabla 1.

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE
INCONTINENCIA PIGMENTI DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES
EXTRACUTÁNEAS**

<i>Sistema afectado</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>Audición</i>	5	14.3
<i>Neurológico</i>	18	51.4
<i>Oftalmológico</i>	9	25.7
<i>Dentales</i>	8	22.9
<i>Cardiovasculares</i>	4	11.4
<i>Anexos</i>	12	34.3
<i>Osteoarticulares</i>	12	34.3
<i>Alérgicos</i>	4	11.4
<i>Otros</i>	3	8.6

En cuanto a la evolución de la enfermedad en el 57,2% de los casos fue estable y en el 28,6% mala por las complicaciones asociadas de carácter neurológico prevalentemente.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

Nuestros datos revelan que hay una pérdida importante en el seguimiento de los pacientes pues el 65,7% con una media de 64 meses de edad a la última consulta, dejaron de acudir a los subsiguientes controles.

En ningún paciente se realizó estudio molecular del gen implicado, tampoco se habían realizado recuentos de eosinófilos con el fin de usarlos como criterio diagnóstico de la enfermedad.

16. DISCUSIÓN

La Incontinentia pigmenti es una rara genodermatosis. Al encontrarnos en un hospital de tercer nivel hemos tenido la oportunidad de concentrar gran número de pacientes y de patologías poco frecuentes.

Para nuestro caso, en el periodo comprendido entre Enero de 1998 y Diciembre de 2015 hemos encontrado 35 casos clínicos, lo que corresponde a un aproximado de 2,3 casos por año muy similar a lo descrito para la población Mexicana por Ocariz et al, en el año 2006.²⁸

El patrón hereditario se ha asociado con mayor frecuencia a la presencia de la enfermedad. En nuestro estudio hemos evidenciado un 22,9% de casos relacionados con herencia familiar; este dato se correlaciona con lo descrito por Fusco et al, quienes encontraron un porcentaje 23,4% de casos con antecedente familiar materno en primera línea de IP. Cabe la posibilidad de contemplar este diagnóstico cuando nos enfrentemos a pacientes femeninas con lesiones en piel que sigan las líneas de Blaschko y con antecedente familiar femenino en primera línea con este mismo tipo de lesiones o con el diagnóstico ya establecido. De lo contrario la lista de diagnósticos diferenciales es amplia.

En nuestra revisión evidenciamos que todos los pacientes contaban con manifestación clínica dermatológica al momento del diagnóstico como lo que se ha descrito en la literatura, pues la manifestación dermatológica en diferentes estadios es la constante en la enfermedad y está presente desde el nacimiento.

Al igual que lo reportado en la literatura hemos visto superposición de las manifestaciones por etapas al momento del diagnóstico. Como lo descrito por Minic

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

et al en cuanto al inicio, duración y la superposición de etapas en IP que varían entre los pacientes y no todos los pacientes experimentan las cuatro etapas.¹³

Hemos evidenciado una diferencia en cuanto a las etapas de las manifestaciones cutáneas al diagnóstico para nuestro estudio, la Etapa III ha sido la etapa más frecuente al diagnóstico correlacionándose con la edad mayor de un año a dicho momento que difiere de la literatura universal pues es la etapa II la más frecuente al diagnóstico¹, lo que puede traducir un retraso en el reconocimiento y diagnóstico de la enfermedad, siendo entonces importante recordar a la comunidad médica la presencia de esta enfermedad y la necesidad de emprender acciones encaminadas en el reconocimiento y estudio de esta enfermedad de manera más temprana.

La IP se asocia a manifestaciones extradermatológicas en el 50 al 80 % de los casos, y afectan predominantemente a tejidos derivados del neuroectodermo y de la cresta neural.

La frecuencia específica de cada defecto neuroectodérmico específico para IP observado en nuestro estudio, muestra que más de la mitad de los pacientes cuentan con manifestaciones neurológicas, seguido por las manifestaciones de los anexos y osteoarticulares. La incidencia de lesiones oftalmológicas es muy similar a la reportada en la literatura por C Bodemer et al entre el 20 al 40% de los pacientes afectados.¹² Hemos de recordar que las manifestaciones neurológicas son las que más comprometen la calidad de vida del paciente, por tanto es imperante realizar en estos pacientes estudios adicionales y estadificar el grado de afección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

En nuestro estudio observamos que no todos los pacientes cuentan con estudio de imagen encefálica y que no todos cuentan con las valoraciones que requieren por tratarse de una enfermedad multisistémica. Recordando pues que la afectación neurológica marca el pronóstico de la enfermedad en cuanto al desarrollo psicomotor y futuro del paciente.

Además consideramos necesario en todos los pacientes con IP valorar la afectación del SNC ya que esta puede ser extremadamente grave y valorar la necesidad de instauración de un manejo de manera temprana.

Será esencial tener una mejor evaluación de la función exacta de diferentes citoquinas proinflamatorias, como la IL- 1 y TNF , y / o diferentes quimioquinas , tales como eotaxina, en pacientes IP dada su asociación a enfermedades inflamatorias autoinmunes¹.

Consideramos significativo la realización de Biometría Hemática como complemento de estudio en busca de eosinofilia pues tiene correlación clínica con a enfermedad ha sido usada como un criterio mayor, no es patognomónica de IP pero puede apoyar el diagnóstico.

Es necesario hacer énfasis en el control periódico, ya que cabe la posibilidad de un compromiso extracutáneo severo, como el neurológico y/o oftálmico, los que pueden disminuir considerablemente la calidad de vida del paciente. Dentro de nuestro estudio más de la mitad de la población perdió seguimiento a los 5 años.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

17. CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos encontrados en la revisión de los 35 casos del hospital son muy similares a los reportados por la literatura a nivel mundial.

El pronóstico de los pacientes en general es buena desde el punto de vista dermatológico, en cuanto a los demás sistemas dependerá de la afección encontrada.

El diagnóstico de IP es a veces difícil, especialmente en el período neonatal. La remisión a especialistas con más experiencia es crucial para diagnosticar correctamente.

La presencia de esta enfermedad en la etapa neonatal es importante ya que pueden plantear muchos diagnósticos diferenciales, dependiendo del estadio de la IP por tanto para estos pacientes han de realizarse pruebas del grupo TORCH para descartar la infección por este tipo de patógenos.

Resaltando que en nuestra institución el diagnóstico se realiza de manera tardía casi a los 18 meses de vida, cuando alrededor de la mitad de los pacientes ya pueden tener compromiso por afección neurológica, para lo cual éste estudio ha de abrir las puertas en enfocar el reconocimiento más temprano de la enfermedad y el establecimiento pronto del manejo para evitar complicaciones y cambio en el pronóstico de los pacientes a futuro. El manejo de los paciente con incontinencia pigmenti es multidisciplinario ya que es indispensable descartar alteraciones de los

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

tejidos que derivan el ectodermo, como son el neurológico, oftalmológico, osteoarticular, entre los más importantes.

Este estudio puede ser el punto de partida para la realización de un protocolo de diagnóstico y manejo del Hospital Infantil de México, frente a la sospecha de la presencia de Incontinentia Pigmenti, que permita estadificar y valorar la afección de otros sistemas en el paciente implicado, ya que el hospital cuenta con el recurso necesario para el estudio de la enfermedad y por qué no, que este sea el punto de partida para la confirmación diagnóstica con la secuenciación genética de ser posible apoyándonos con el servicio de Genética para poder hacer uso de los criterios diagnósticos más actuales.

Desafortunadamente en este momento en el Hospital no contamos con métodos de secuenciación genética para la confirmación de la alteración genética del gen NEMO.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MARZO- NOVIEMBRE 2014	- DICIEMBRE 2014-ENERO 2015	FEBRERO- DICIEMBRE 2015	ENERO FEBRERO 2016	A
REDACCIÓN DE PROTOCOLO DE ESTUDIO	XXXXXXXX				
IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS EN BIOESTADÍSTICA		XXXXXXXX			
REVISIÓN DE LOS EXPEDIENTES Y RECOLECCIÓN DE LOS DATOS			XXXXXXXX		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS				XXXXXXXXXX	

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

19. LIMITACION DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio ambilectivo, nos enfrentamos al sesgo del recuerdo, así como a la limitación de ser un padecimiento raro es posible que detectemos pocos casos diagnosticados en nuestra Institución.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

20. BIBLIOGRAFIA

1. Chang J-T, Chiu P-C, Chen Y-Y, Wang H-P, Hsieh K-S. Multiple clinical manifestations and diagnostic challenges of incontinentia pigmenti--12 years' experience in 1 medical center. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(9):455-460. doi:10.1016/S1726-4901(08)70148-5.
2. García AG, García IH, Norma II, Ojeda DL. Revisión clínica de 28 casos de incontinentia pigmentaria Clinical review of 28 cases of pigmentary incontinence. 2010;82(3):20-27.
3. Al A. Varón con incontinentia pigmenti asociada a síndrome de Klinefelter Granuloma anular diseminado . A propósito. 2016:177-178.
4. Saez-ce Ocariz, Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría M. Incontinentia Pigmenti: estado actual y experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría de México. 2006:101-110.
5. Zamora-Chávez A, Escobar-Sánchez A, Sadowinski-Pine S, Saucedo-Ramírez OJ, Delgado-Barrera P, Enríquez-Quiñones CG. Incontinentia Pigmenti Con Defecto En La Inmunidad Celular.; 2015. doi:10.1016/j.bmhmx.2015.08.003.
6. Ferrando J, Grimalt R, Bielsa I. Dermopediatrics. In: Ponencias. Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona; 2001.
7. Tobergte DR, Curtis S. Mosaicismos Cutáneos. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
8. Happle R, Bittar M. Patrones del mosaicismo en la piel humana: comprendiendo aspectos actuales y futuros. *Dermatologia Pediatr Latinoam.* 2006;4:171-181.
9. Cohen J, Shahrokh K, Cohen B. Analysis of 36 cases of blaschkoid dyspigmentation: Reading between the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):471-476. doi:10.1111/pde.12346.
10. Matelzonas T, Ruvertoni M, Reyno S, Pinchak MC. Presentación neonatal . 2010;81(1):23-29.
11. Sashikumar P, Mukherjee S. Neonatal incontinentia pigmenti. doi:10.1136/bcr.04.2010.2939.
12. Bodemer C. Incontinentia Pigmenti and Hypomelanosis of Ito. Vol 111. 1st ed. Elsevier B.V.; 2013. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00040-3.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

13. Minic S, Trpinac D, Obradovic M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet.* 2014;85(6):536-542. doi:10.1111/cge.12223.
14. Llano-Rivas I, Soler-Sánchez T, Málaga-Diéguez I, Fernández-Toral J. Incontinentia pigmenti. Cuatro pacientes con diferentes manifestaciones clínicas. *An Pediatr.* 2012;76(3):156-160. doi:10.1016/j.angepi.2011.09.008.
15. Yang Y, Guo Y, Ping Y, Zhou X, Li Y. Neonatal incontinentia pigmenti: Six cases and a literature review. *Exp Ther Med.* 2014:1797-1806. doi:10.3892/etm.2014.2011.
16. Zamora-Chávez A, Escobar-Sánchez A, Sadowinski-Pine S, Saucedo-Ramírez OJ, Delgado-Barrera P, Enríquez-Quiñones CG. Incontinentia pigmenti con defecto en la inmunidad celular. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(5):325-332. doi:10.1016/j.bmhmx.2015.08.003.
17. Tomotaki S, Shibasaki J, Yunoki Y, et al. Effectiveness of Corticosteroid Therapy for Acute Neurological Symptoms in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2016;56:55-58. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.002.
18. G MLE, A IO, R XV, C RS, Paschoal F. Incontinentia pigmenti en madre e hija . Relato de caso clínico. 2011;82(3):225-230.
19. Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringhenti L, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol.* 2014;89:26-36. doi:10.1590/abd1806-4841.20142584.
20. Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-κB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):508-515. doi:10.1016/j.jaad.2010.01.045.
21. Marques GF, Tonello CS, Sousa JMP. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: A rare X-linked genodermatosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):486-489. doi:10.1590/abd1806-4841.20143043.
22. Catalano RA. Incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(6):696-700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2248337>.
23. Soltirovska Salamon A, Lichtenbelt K, Cowan FM, et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. *Dev Med Child Neurol.* 2016. doi:10.1111/dmcn.13140.
24. Mulkey SB, Ramakrishnaiah RH, Balmakund TM. Cerebral Arteriopathy in a Newborn with Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2016;54:76-81. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.009.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

25. Fusco F, Paciolla M, Conte MI, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):93. doi:10.1186/1750-1172-9-93.
26. Shankar YU, Fatima N, Kumar MA, Prakash KS. Case Report Bloch Sulzberger syndrome (Incontinentia pigmenti): A rare case report with dental defects. 2015;33(1). doi:10.4103/0970-4388.149014.
27. Landy y Donnai. Syndrome of the month. *J Med Genet.* 1994;31:744. doi:10.1136/jmg.31.10.744.
28. Ocariz Marimar OCL. Incontinencia pigmenti: estado actual y experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría de México. *Dermatología Pediátrica Lat.* 2006;4(2):101-110.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

21. ANEXOS

ANEXO 1. Formato de recolección de datos:

Nombre: _____ Edad: _____ Registro _____

Fecha Diagnóstico: _____ Género: _____ Procedencia: _____

ANTECEDENTE FAMILIAR DE IP	Presente	Ausente
Padres		
Hermanos		
LOCALIZACION DE LA DERMATOSIS	Presente	Ausente
Cabeza		
Tronco		
Extremidades		
LESIONES DERMATOLOGICAS		
Máculas		
Pápulas		
Vesículas		
Verrugosidades		
Otras		
ESTADIO CLINICO		
I		
II		
III		
IV		
MALFORMACIONES ASOCIADAS		
Alérgicos		
Cardiovasculares		

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA PIGMENTI, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

Neurológicos		
Osteoarticulares		
Otros		
	SI	NO
ESTUDIO HISTOPATOLOGICO		
EVOLUCION		
Estable		
Mala por complicaciones asociadas		
Buena solo lesiones residuales		
Pérdida de seguimiento		