

# Incontinencia Pigmentaria (Síndrome Bloch-Sulzberger): Reporte de casos.

## Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): Case Reports.

Díaz E<sup>1</sup>, Balbin E<sup>1</sup>, Pereda J<sup>2</sup>.

### RESUMEN

Se presenta cuatro casos de Incontinencia Pigmentaria observados en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal. Se describe las características histológicas de la enfermedad cuyo examen permite verificar el carácter inflamatorio de dichas lesiones, lo que lleva a revisar los conceptos actuales de su patogenia; y además ilustrar cambios histológicos no descritos previamente. También se comenta la relación de esta enfermedad con otras genodermatosis, la que puede terminar con severos defectos inmunológicos.

**Palabras claves:** Genodermatosis, Incontinentia pigmenti, lesiones inflamatorias.

### SUMMARY

This paper is based on four cases of Incontinentia Pigmenti studied in the Department of Neonatology of the Materno Perinatal National Institute. Skin lesions are described to show its inflammatory nature and to comment the actual concepts of its pathogeny; also to present histologic changes not described previously. The relationship with other genodermatosis, that may cause severe immunologic defects, is commented.

**Key words:** Genodermatosis, Incontinentia pigmenti, inflammatory lesions.

### INTRODUCCIÓN

La Incontinencia Pigmentaria (IP) es una enfermedad que afecta a diferentes sistemas, pero principalmente a derivados ectodérmicos. Generalmente se inicia en el recién nacido. Sobre la base de cuatro casos estudiados en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal se presenta este informe, porque hay pocas referencias sobre este tema, en la literatura nacional<sup>(1,2,3,4)</sup>. También se comentará las características histológicas de la lesión cutánea, ilustrándose cambios que no se han mencionado en los trabajos anteriores; su examen permite reconocer el carácter inflamatorio de dichas lesiones, lo que lleva a revisar los conceptos actuales de su patogenia y su relación con otras condiciones patológicas que son resultado de alteraciones en el mismo gen.

Para entender la patogenia de esta entidad hay

que tener en cuenta que al igual que otros órganos, la piel está sometida a una serie de estímulos y agentes agresores los cuales requieren una respuesta adaptativa o defensiva adecuada. En la elaboración de esa respuesta participan proteínas que tienen que formarse y actuar, en la medida y tan rápido como sea necesario, para lo cual varios genes deben activarse oportunamente.

Cuando ocurre una agresión, el agente causal es identificado por receptores que son capaces de identificar lipopolisacáridos bacterianos y otras moléculas de acción patogénica. Estos receptores son moléculas transmembrana que establecen una ligazón entre el compartimento extracelular donde ocurren el contacto y el reconocimiento de patógenos; y el citoplasma, donde se produce todo el conjunto de señales para organizar la respuesta. Las señales activan a un grupo de factores de transcripción Factor de Necrosis Kappa B (NF-κB) los que actúan a nivel nuclear regulando la función de actividades celulares como: diferentes formas de reacción inflamatoria, la adhesión celular, la proliferación celular e intervienen en la protección contra la apoptosis<sup>(18)</sup>. Los factores de transcripción son proteínas que se caracterizan porque poseen enlaces con los que se unen a puntos específicos en la cadena de ADN, para activar o reprimir los genes necesarios para la respuesta de la célula<sup>(19, 20)</sup>.

En tanto su actividad no sea necesaria, los factores de transcripción se encuentran inactivos en el citoplasma, debido a la acción de quinasas inhibitoras (IkKs), compuestos que forman un complejo cuyos principales elementos son la IκKα

<sup>1</sup> Neonatólogo, Instituto Nacional Materno Perinatal.

<sup>2</sup> Patólogo, Instituto Nacional Materno Perinatal.

(alfa kappa quinasa inhibidora), la IκKβ (beta kappa quinasa inhibidora) y la IκKγ (gamma kappa quinasa) <sup>(21)</sup>. Las dos primeras tienen actividad represora mientras que la tercera es una subunidad reguladora, también llamada NEMO (*Modulador Esencial de los Factores Nucleares*). La liberación de los factores de transcripción se hace por un mecanismo de fosforilación de las kappa quinasa α y β; libres los factores y modulados por NEMO (IκKγ) ingresan al núcleo para actuar según la naturaleza del agresor.

Las mutaciones de gen que codifica NEMO impiden la formación de los factores de transcripción (NF-κB) o producen moléculas defectuosas y en consecuencia la función de dichos factores está alterada, esto da lugar a respuestas defectuosas en diferentes procesos inflamatorios o inmunológicos. Igualmente importante es señalar que los defectos en los factores de transcripción son responsables de la ausencia de protección a la apoptosis; una de las importantes bases patogénicas de la IP <sup>(22,23,24, 25)</sup>.

Las alteraciones de NEMO se deben a una mutación del gen que lo codifica y está localizado en el cromosoma X en dos *loci*, identificados como IP1 (Xp11.21) e IP2 (Xq28). En consecuencia, el defecto, se trasmite ligado al cromosoma X, pero con carácter dominante. El más frecuente de los rearrreglos, que causan la IP es la delección de los exones 4-10, que se observa en la mayoría de los casos de IP; pero también pueden ocurrir mutaciones puntuales con pérdida o sustitución de un aminoácido por otro o bien la presencia de un codón terminal; en cualquiera de estas circunstancias se codificará la síntesis de una proteína inadecuada para la activación normal de NF-κB. Las mutaciones que se han mencionado podrían explicar las variaciones de la expresividad de la enfermedad. En resumen la alteración en la capacidad funcional de los genes es resultado de alteraciones en NEMO que determinan la disfunción de los factores de transcripción (NF-κB), que se traducen en un amplio rango de defectos que afectarán a diferentes órganos ya que los factores de transcripción tienen un papel crítico en la señalización de vías para las respuestas en los diferentes mecanismos de defensa del organismo.

En consecuencia, la participación de los NF-κB en las respuestas inflamatoria e inmune no está limitada a la piel. Así en el intestino interviene conservando la integridad del epitelio y en la regulación de la interacción entre el sistema

inmune de la mucosa y la microflora intestinal. La deficiencia de NF-κB produce apoptosis del epitelio del colon, represión de la expresión de péptidos antimicrobianos y permeación de bacterias al interior de la mucosa, es decir condiciones para el desarrollo de una infección intestinal <sup>(25)</sup>.

También se ha descrito sensibilidad a Micobacterias con carácter recesivo ligado al cromosoma X causado por defecto del gen que codifica NEMO, que se manifiesta con alteraciones en la producción de Interferon Gamma (IFNG) e Interleuquina 12 (IL-12). Los autores de ese estudio plantean que las mutaciones de NEMO explican una etiología genética para la susceptibilidad a la enfermedad por Mycobacterias, ligada al X <sup>(26)</sup>.

En el aparato respiratorio se han reportado casos de niños, de familias no relacionadas; que presentan enfermedad recurrente invasiva por neumococos como la única manifestación de infección clínica de un desorden hereditario de inmunidad dependiente del factor nuclear kappa-B <sup>(27)</sup>.

Debido a su localización en el cromosoma X, el gen que causa la IP afecta a los sexos de diferente manera. Las gestaciones con feto de sexo masculino terminan en aborto fetal en casi todos los casos. Se ha explicado la muerte fetal como resultado de la apoptosis del tejido hepático, debido a la alta tasa del Factor de Necrosis Tisular α (FNT-α) en este órgano. Los casos de fetos de sexo masculino que sobreviven; presentan síndrome de Klinefelter (47,XXY ó 46.XY/47, XXY), lógicamente por la presencia de más de un cromosoma X. También hay sobrevivencia de fetos de sexo masculino cuando hay mutación somática o formación de alelos hipomórficos <sup>(28,29,30)</sup>. Las mutaciones en el sexo femenino desarrollarán IP cuyo cuadro clínico presentará variabilidad en su expresión, por los factores que se han mencionado.

Finalmente, es importante comentar la relación entre la IP y la Displasia Ectodermal Anhidrótica o Hipohidrótica (DEA/H), ya que se ha visto casos de familias en la que se manifiestan ambos defectos así como algunos pacientes que presentan ambos trastornos. La asociación se debería al hecho que ambas enfermedades se producen por defectos en NEMO. Además hay que tener en cuenta que en estos casos hay una deficiencia inmunológica severa <sup>(31,32,33)</sup> que da lugar a infecciones a repetición. Estos defectos son de la mayor importancia no solo porque resaltan el papel de

los NF- $\kappa$ B en la homeostasis del epitelio y en el desarrollo de los anexos cutáneos, sino por su participación en los mecanismos inmunológicos. Las infecciones debidas al defecto inmunológico pueden ser severas y van a ser causa de muerte, lo que debe ser tenido en cuenta por el clínico, cuando la asociación se observe en un paciente.

## REPORTE DE CASOS

**Caso 1.** Gestante de 29 años G5, un hijo falleció por bronconeumonía a los 6 meses; otro presentó varicela 4 meses antes de este parto. Sin control prenatal. Ingresa con infección urinaria y ruptura, de membranas, con líquido verde.

Recién nacida de 40 semanas de gestación, con 3250 gr. de peso, talla 50 cm. Puntaje Apgar 9. Al examen presentó lesiones cutáneas ampollares, y descamativas que evolucionaron transformándose en hiperpigmentadas, distribuidas en tronco y extremidades. No hay lesiones en la cara, palma de las manos ni plantas de pies. Borde inferior de hígado a 2 cm. debajo del reborde costal. A 5 días de edad presenta convulsiones rítmicas y simétricas. L.C.R. normal. Radiología de huesos largos normal. VDRL no reactivo Cultivo de líquido de lesión cutánea: *S. epidermidis*. Alta a los 39 días en buenas condiciones.

**Caso 2.** Segundigesta de 23 años, sin control pre-natal. Cesárea por procúbito de cordón. Recién nacida de 39 semanas de gestación, con sufrimiento fetal agudo. Peso 2800 gr., talla 49 cm. APGAR 9. Presenta al nacer lesiones eritematosas y pápulo-vesiculosas en piel de tronco y extremidades, de distribución irregular, en zonas formando remolinos; en la cara anterior del tórax, hombros y cuero cabelludo; no hay compromiso del dorso del tronco ni de la cara. Laboratorio: VDRL no reactivo. PCR negativo. Leucocitos 13200 con neutrofilia (75%), eosinófilos 2%. En un segundo hemograma hay 29200 leucocitos con 57% de neutrófilos y 5% de eosinófilos. Sale de alta a los 39 días con lesiones cutáneas en regresión.

**Caso 3.** Segundigesta de 18 años con pre-eclampsia moderada. G1 podálico de 1500 gm. Recién nacida de 32 semanas de gestación por cesárea debido a incompatibilidad céfalo-pélvica. Peso 3450 gr. y 50 cm. de talla. Lesiones cutáneas con flictenas y áreas descamativas; otras hiperqueratósicas, en tronco y extremidades. No hay visceromegalia. VDRL no reactivo. Hemograma con 18400 leucocitos, neutrófilos

64%, eosinófilos 9%. Fallece a los 15 días.

**Caso 4.** Primigesta de 25 años. Control pre-natal dentro de límites normales.

Recién nacida de 40 semanas de gestación, con 3270 gr. de peso y 39 cm. de talla. Al nacimiento presenta lesiones pápulo-vesiculosas en miembros inferiores y superficie de flexión de extremidades superiores; hay también lesiones en abdomen que se extiende a sus caras laterales. Alternan áreas eritematosas con otras hiperpigmentadas,

## DISCUSIÓN

Como se puede ver por las historias presentadas, en esta enfermedad hay lesiones cutáneas de varios tipos <sup>(5)</sup>, las que corresponden a las siguientes etapas que se han descrito en el proceso:

1. Eritemato-vesiculosa (Fig.1), generalmente acompañada por eosinofilia en sangre periférica.
2. Proliferativa, caracterizada por lesiones verrucoso-liquenoides (Fig.2),
3. Pigmentaria con áreas irregulares de hiperpigmentación (Fig.3).
4. Involutiva o atrófica.



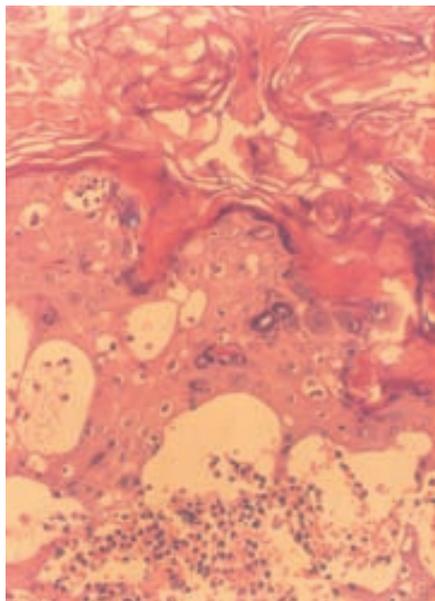
**Figura 1.** Incontinencia pigmentaria. Fase aguda: Lesiones papulo-eritematosas distribuidas en la pierna y el pie. Lesiones similares se observaron en el abdomen y el tórax. La gasa cubre la herida de la biopsia.

Si bien se espera que las etapas mencionadas se presenten sucesivamente, en el orden mencionado, en la práctica muchas veces esas etapas se superponen como se observa

en la Figura 2 de esta serie, donde se observa concomitantemente áreas verrucoso-liquenoides en la zona central de la cara posterior del tórax; y otras hiperpigmentadas, en los bordes laterales del tórax y los glúteos.



**Figura 2.** Se muestra la presencia simultánea de las fases 2 y 3 de la IP. En la región cervical y la zona central del tórax se aprecia las lesiones verrucoso-liquenoides de la fase 2. En las zonas laterales del tórax, la región lumbar y el glúteo izquierdo se observa las lesiones pigmentarias de la fase 3.

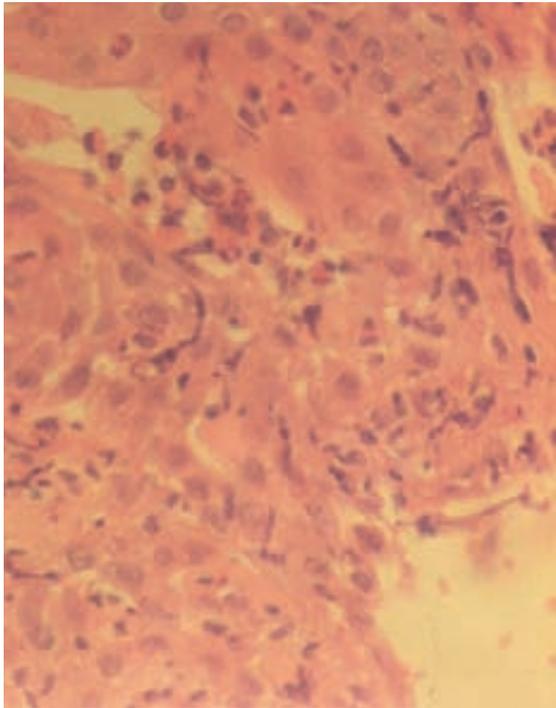


**Figura 3.** Piel. Coloración H-E. Incontinencia Pigmentaria: Fase aguda. Se observa hiperqueratosis con áreas de separación entre los estratos de la capa córnea, que en algunos niveles están ocupados por material eosinófilo. Hay granulocitosis marcada en algunas zonas. La lesión más llamativa de la capa espinosa es la presencia de vesículas de tamaño variado, las mayores se observan hacia la capa basal. En dichas vesículas hay exudado inflamatorio con predominio de olimorfonucleares eosinófilos.

Clínicamente, al inicio, las lesiones tienen aspecto inflamatorio, eritematoso, con formación de máculas elevadas y de vesículas, algunas veces de aspecto ampollar. Con estas características la fase aguda puede confundirse con un cuadro de infección cutánea <sup>(6)</sup>. En las diferentes etapas, la distribución de las lesiones se mantiene y es más evidente en la fase pigmentaria, en la que se encuentran, áreas veteadas, pigmentadas, distribuidas, en bandas irregulares o arremolinadas, de distribución lineal en las extremidades y circunferencial en el tronco. Estas características facilitan el diagnóstico clínico. Las manifestaciones de la piel en el recién nacido; que incluyen anomalías de los anexos cutáneos generalmente duran semanas o meses y luego desaparecen: si bien se ha descrito reactivación o presentación en el adulto <sup>(7, 8, 9)</sup>. En este último caso, el diagnóstico de IP debería tenerse en mente cuando hay manifestaciones neurológicas sin etiología definida y en casos de abortos a repetición. Las lesiones oculares son también importantes y se pueden encontrar hasta en el 40 % de los casos con examen ocular <sup>(10,11)</sup>. Las alteraciones del sistema nervioso, que incluso pueden presentarse antes que la lesión cutánea, comprenden desde contracciones tónico-clónicas hasta infartos cerebrales, encefalomalacia y atrofia cerebral <sup>(12,13,14,15)</sup>; su diagnóstico se facilita con la aplicación de la resonancia magnética.

En consecuencia la IP no debe considerarse únicamente como una enfermedad cutánea. Vale la pena insistir en este punto ya que las lesiones de la piel del recién nacido son llamativas pero generalmente desaparecen después de algunas semanas, mientras que las oculares y neurológicas pueden permanecer mayor tiempo o presentarse tardíamente.

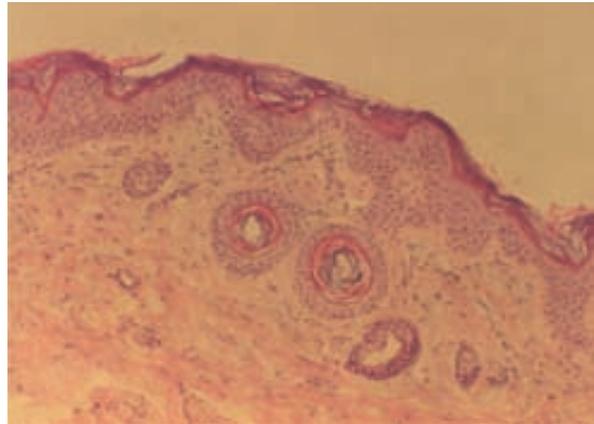
El examen histológico es importante porque contribuye a establecer el diagnóstico. En la fase aguda (Fig. 4), el espesor de la capa córnea está aumentado, tanto por incremento de sus capas como por separación de las mismas entre sí, dejando amplios espacios que están ocupados por masas de queratina. Se aprecia focos en los que el material hialino y las células cornificadas forman pequeñas masas redondeadas o bolas. La capa granular presenta engrosamiento focal y además se observa células aisladas o grupos de dos o tres células localizadas en la capa espinosa, que presentan densa granulación basofílica y núcleo pálido o a veces arrugado. Estos elementos recuerdan a las células disqueratóticas



**Figura 4.** Coloración H-E. Otro campo en la fase aguda que muestra como a nivel de la capa córnea se forman masas redondeadas de queratina envueltas por las células cornificadas. Además se observa la desorganización de la capa basal por la presencia de infiltración inflamatoria.

(*corps ronds*) descritos en otras genodermatosis. La capa de Malpighi está engrosada y presenta vacuolas redondeadas, de tamaño variable, algunas de aspecto unicelular y otras mayores, probablemente por confluencia de las primeras. En dichas vacuolas se encuentra exudado celular inflamatorio con predominio de polimorfonucleares eosinófilos; lo que se debería a la acción de la interleucina-6 o de otras eotaxinas provenientes de queratinocitos activados <sup>(16)</sup>. La capa basal también es irregular en zonas por presencia de tejido inflamatorio del corion, que se insinúa entre las células basales.

En fase verrucosa (Fig. 5) La capa córnea está engrosada, sobre todo a nivel folicular. Dicho engrosamiento se debe a la persistencia de las capas semejantes a las descritas en la fase aguda. Además es importante notar que esta alteración se extiende a la estructura del tallo del pelo; lo que puede ser factor para los cambios que entre otros trastornos, puede originar la alopecia y probablemente anomalías de las uñas y dientes que también se describen en esta condición.



**Figura 5.** Coloración hematoxilina-eosina. Fase 2: Persiste la hiperqueratosis, acentuada a nivel de los folículos. La alteración de la capa córnea se manifiesta también en el folículo piloso donde se aprecia la separación de las capas córneas. La capa basal está bien delimitada del corion subyacente, donde se encuentra infiltración inflamatoria moderada con predominio de mononucleares. Hay disminución de la estructura papilar.

La capa granulosa es irregular, con zonas de engrosamiento moderado que alternan con otras en las que hay ausencia de células granulares. En la capa espinosa hay zonas de engrosamiento, pero el aspecto de las células es normal. La capa basal está bien definida, pero se observa disminución de la estructura papilar. Las alteraciones descritas son evidencia de un trastorno de la maduración del epitelio que se debería al defecto genético de esta enfermedad. El corion superficial presenta infiltración inflamatoria leve con células mononucleares

En la fase pigmentaria se describe aumento focal de pigmento melánico en la dermis, en forma libre o como grupos de melanóforos, sin alteración del pigmento; siendo probable que la movilización de éste sea secundario al fenómeno inflamatorio, verdadera naturaleza del problema <sup>(17)</sup>.

#### COMENTARIO

En conclusión, la IP no es una enfermedad exclusivamente cutánea, ni un trastorno del metabolismo de la melanina. Es una genodermatosis con expresión multisistémica; debido a una mutación del gen que codifica NEMO, lo que produce actividad anormal o falta de actividad de los factores de transcripción nuclear (NF- $\kappa$ B) que intervienen en la apoptosis y reacción inflamatoria. El clínico debe conocer sus diferentes manifestaciones si quiere dar a su paciente la información que le permita prevenir importantes complicaciones, sobre todo oculares y del sistema nervioso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Luy M, Noriega E, Llosa G. Incontinencia Pigmento. Síndrome de Bloch-Sulzberger. Comunicación de un caso. *Revista Peruana de Pediatría*. 1963; 21: 144-49.
- Arana G, Ricse H, Small O. Incontinencia Pigmenti clásica. *Tribuna Médica* 1976; 40(473): 30-2.
- Tori C., Villar de Cipriani E, Arias Stella J, Avalos C. Incontinencia Pigmenti: A propósito de un caso. *Rev. Med. Hered.* 1995; 6(3): 140-4.
- Marcela Leyva-Sartori, Florencio Cortez-Franco, Dina Carahyua-Pérez Incontinencia Pigmenti. Reporte de un caso *Dermatología Peru* 2006; 16(1): 70-35.
- Le Roux BP, Hornez G, Beaulieu P, Darie H, Millet P. Incontinencia pigmenti. *Arch Pediatr*. 1996; 3(2):152-5.
- Okan F, Yapici Z, Bulbul A. Incontinencia pigmenti mimicking a herpes simplex virus infection in the newborn. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(1):149-51.
- Nathalie Bodak, MD; Smail Hadj-Rabia, MD; Dominique Hamel-Teillac, M D; Yves de Prost, MD, PhD; Christine Bodemer, MD, PhD Late Recurrence of Inflammatory First-Stage Lesions in Incontinencia Pigmenti An Unusual Phenomenon and a Fascinating Pathologic Mechanism *Arch Dermatol*. 2003; 139: 201-4.
- Barnes CM. Incontinencia pigmenti: a report of a case with persistent activity into adult life. *Cutis*. 1978; 22: 621-4.
- Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, Fraitag S, Hamel-Teillac D, Bonnefont JP et al. Clinical and histologic features of incontinencia pigmenti in adults with nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(3):508-15.
- O'Doherty M, Mc Creery K, Green AJ, Tuwir I, Brosnahan D. Incontinencia pigmenti—ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(1): 11-6.
- Minić S, Obradović M, Kovacević I, Trpinac D Ocular anomalies in incontinencia pigmenti: literature review and meta-analysis. *Srp Arh Celok Lek*. 2010 Jul-Aug;138(7-8):408-13.
- Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Methlouthi J, Zakhama R, Seboui H Neonatal seizures re-vealing incontinencia pigmenti]. *Arch Pediatr*. 2011; 18(10): 1095-9.
- Lee Y, Kim S, Kim K, Chang M. Incontinencia pigmenti in a newborn with NEMO mutation. *J Korean Med Sci*. 2011 Feb;26(2):308-11.
- Shah SN, Gibbs S, Upton CJ, Pickworth FE, Garioch JJ. Incontinencia pigmenti associated with cerebral palsy and cerebral leukomalacia: a case report and literature review. *Pediatr Der-matol*. 2003; 20(6): 491-4.
- Loh NR, Jadresic LP, Whitelaw A. A genetic cause for neonatal encephalopathy: incontinencia pigmenti with NEMO mutation. *Acta Paediatr*. 2008; 97(3): 379-81.
- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinencia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(2):169-87.
- Caputo R, Gianotti F, Innocenti M Ultrastructural findings in incontinencia pigmenti. *Int J Der-matol*. 1975 Jan-Feb;14(1):46-55.
- Gosh S, May MJ, Kopp EBNF-kappa B and Rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 225-60.
- Grossman M, Nakamura Y, Grumont R, Gerondakis S. New insights into: the roles of Rel/NF-kappa B transcriptions factors in immune function, hemopoiesis and human disease. *Int J Bio-chem Cell Biol* 1999; 31(10):1209-19.
- Sebban H, Courtois G. NF-kappaB and inflammation in genetic disease. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(9): 1153-60.
- Haecker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci.STKE* 2006 17; (357): 13.
- Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco 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-kappa B activation. *Hum Mol Genet*. 2004;13(16): 1763-73.
- Shastri BS. Recent progress in the genetics of incontinencia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Hum Genet*. 2000; 45(6): 323-6.
- Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat*. 2008; 29(5): 595-604.
- Haecker H. Personal communication.
- Nenci, A.; Becker, C.; Wullaert, A.; Gareus, R.; van Loo, G.; Danese, S et al. Epithelial NE-MO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 446: 557-561, 2007.
- Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH, Vinolo E, Ku CL, Puel A, et al. X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med*. 2006 Jul 10;203(7):1745-59.
- Ku CL, Picard C, Erdős M, Jeurissen A, Bustamante J, Puel A, et al.. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet*. 2007 Jan;44(1):16-23.
- Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, et al. Incontinencia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol*: 2006; 55(2): 251-5.

30. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. International IP Consortium. 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(6): 1210-7.
31. Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, Lewis RA, Levy M, Israël A, Nelson DL. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). *Am J Hum Genet.* 2001; 69(3): 664-6.
32. Mansour S, Woffendin H, Mitton S, Jeffery I, Jakins T, Kenwrick S, Murday VA. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet.* 2001; 99(2): 172-731.
33. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, Casanova JL, Israël A. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet.* 2002;11(20):2371-5.
34. Chang TT, Behshad R, Brodell RT, Gilliam AC. A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immune deficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(2): 316-20.

**Correspondencia:** Dr. Víctor Eduardo Díaz Duran  
eduardodiaz\_net@hotmail.com

**Recibido:** 10.05.2012

**Aceptado:** 22.05.12