

# HIPOMELANOSIS DE ITO

## Hipomelanosis de Ito

1 Prudencio Beltrán R.  
2 López Loayza F.  
3 Flores Leque A.  
4 Siles Arias I.

1 Neurólogo – Pediatra del Hospital Jaime Mendoza CNS Sucre.  
2 Médico Cirujano  
3 Médico Familiar  
4 Residente Medicina Familiar HJM Sucre

Recepción: 17 de febrero, 2015  
Aceptación: 20 de marzo, 2015

### RESUMEN

La Hipomelanosis de Ito o antiguamente denominada Incontinentia Pigmenti Achromians es un síndrome neurocutáneo, que cursa con alteración cutánea en forma de hipopigmentación que sigue los patrones lineales de las líneas de Blaschko, y con anomalías extracutáneas como la disfunción del sistema nervioso central y alteraciones cognitivas, las cuales señalan la existencia de un mosaicismo cutáneo.

Describimos el caso de un paciente de 4 años y 3 meses que fue transferido al Servicio de Neuropediatría del Hospital "Jaime Mendoza" por presentar manchas hipopigmentadas en todo el cuerpo después de los 7 a 8 meses de nacido, no refiere antecedentes hereditarios y aún no presenta alteraciones del sistema nervioso central.

### PALABRAS CLAVE:

Hipomelanosis de Ito, Incontinentia Pigmenti Achromians, Líneas de Blaschko, mosaicismo cutáneo.

### SUMMARY

The Hypomelanosis of Ito, formerly called Incontinentia Pigmenti Achromians, is a neurocutaneous syndrome, the skin disorder consist of hypopigmented zones with linear patterns Blaschko lines type, and extracutaneous abnormalities such as central nervous system dysfunction and cognitive impairments , which indicate the existence of a mosaicism.

We describe a patient of 4 years and 3 months was transferred to pediatric neurology service of Jaime Mendoza Hospital to present hypopigmented spots all over the body after 7-8 months of age , does not refer heredity and not yet It presents disorders of the central nervous system.

### KEYWORDS:

Hypomelanosis of Ito, Incontinentia Pigmenti Achromians, Blaschko lines, cutaneous mosaicism.

## INTRODUCCIÓN

Originalmente denominada *Incontinentia pigmenti achromians*, al considerar que se trataba de una variedad de la incontinencia pigmenta. Actualmente se le clasifica como un síndrome neurocutáneo aparte. Esta entidad fue descrita por Ito en 1952 y ocupa el tercer lugar entre las Neuroectodermosis luego de la NF1 y el complejo esclerosis tuberosa.

En España fue reportado 1 caso por cada 8,000 a 10,000 niños.

Su presencia es más frecuente en mujeres, presentándose en 5 mujeres por cada 2 hombres.

La alteración de la piel forma parte de los diferentes síndromes genéticos y de enfermedades con afectación multiorgánica.

Muchas de estas entidades cursan con alteración del neurodesarrollo y la piel constituye una importante pista para el diagnóstico de estas entidades nosológicas, además de las características de la alteración cutánea, la distribución de esta puede aportar una importante información adicional necesaria para establecer la sospecha diagnóstica.<sup>1</sup>

Ciertas distribuciones señalan la existencia de un mosaicismos cutáneo. Estos cursan con un fenotipo heterogéneo que asocia con frecuencia anomalías extracutáneas, como la disfunción del sistema nervioso central y alteraciones cognoscitivas. Los mosaicismos cutáneos tienen generalmente presentación esporádica y pueden ser debidos a mosaicismosepigénéticos (inactivación X) y a mosaicismos genómicos que resultan de una mutación autosómica letal que sobrevive por mosaicismo, las alteraciones de la piel en los mosaicismos cutáneos se manifiestan siguiendo patrones de distribución.<sup>1-2</sup>

Las líneas de Blaschko resultan de la proliferación transversal desde la línea primitiva de células precursoras de la epidermis y su migración durante la embriogénesis temprana de la piel siguiendo patrones específicos. Varios trastornos de la piel, entre los que se encuentra la Hipomelanosis de Ito, siguen estos patrones lineales, en los cuales las bandas de piel anormal, hipopigmentadas, representan la proliferación clonal de una población de células funcionalmente diferentes, que portan la alteración en un gen expresado en la epidermis. Las bandas lineales muestran un patrón variable y pueden ser estrechas o anchas, su expresión en el neonato puede ser bastante tenue y pasar desapercibidas, la pigmentación de la piel, del pelo y de los ojos depende de la pro-

ducción, transporte y distribución de la melanina. Las alteraciones cutáneas que se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko se observan en entidades muy heterogéneas.<sup>1-3</sup>

Resulta importante diferenciar la Hipomelanosis de Ito de lo que se considera su “negativo fotográfico” o incontinencia *pigmenti*, lo cual se logra teniendo en cuenta las características específicas de la enfermedad, basadas fundamentalmente en lesiones cutáneas que atraviesan 4 estadios (vesicular, verrugoso, hiperpigmentado e hipopigmentado) y su condición de letalidad en el varón.<sup>9</sup>

Se considera que el término Hipomelanosis de Ito es especialmente desafortunado, no solo porque es falso intrínsecamente. En 1994, Sybert demostró que la denominada Hipomelanosis de Ito no era mas que el reflejo de un mosaicismo, que además no era característico de un único tipo de mutación, aunque la mayor parte de estas mutaciones constituían trastornos cromosómicos complejos que solamente pueden sobrevivir en forma de mosaico (aneuploidias complejas, duplicaciones, trisomías o traslocaciones).

El concepto actual es considerar la mal llamada Hipomelanosis de Ito como un signo no específico de mosaicismo y no como una entidad en si misma. Se han propuesto los términos “mosaicismo pigmentario”, “hipopigmentación a lo largo de las líneas de Blaschko” y “displasia pigmentaria” entre otros para facilitar la comprensión de estos trastornos pigmentarios.<sup>11</sup>

La mayoría de los casos publicados son esporádicos, lo cual es lógico ya que la mal llamada hipomelanosis de Ito se debe a una mutación postzigótica, y por tanto, no transmisible. Aunque existen casos familiares aislados que han sugerido herencia de un gen único, pero este hecho nunca se ha demostrado.<sup>11</sup>

Tomando en consideración cuan interesantes resultan los síndromes neurocutáneos, por los mecanismos patogénicos que intervienen en su producción, se decide describir las características de un niño atendido en la consulta.

## DESCRIPCION DEL CASO

Paciente de 4 años y 3 meses, es transferido al Servicio de Neuropediatría con el Diagnóstico de Melanosis, es atendido en este servicio.

Paciente es traído por su madre por presentar manchas en todo el cuerpo; la madre refiere que al nacimiento presenta piel normal, posteriormente a los 7 –

8 meses menciona aparición de manchas que fueron aumentando en número y extensión.

No refiere antecedentes hereditarios familiares.

**Al examen físico:** Se observan manchas horizontales color blanco y café con leche, distribuidas en todo el cuerpo (fig.1 y 2)

Figura 1.



Figura 2.



**Al examen de fondo de ojo:** retina en sal y pimienta.

**Se solicitan exámenes complementarios los mismos reportan:**

**Hemograma:** dentro de parámetros normales.

**Química sanguínea:** Glicemia (88mg/dl) urea (24mg/dl) Creatinina (0.6mg/dl) colesterol (154mg/dl) triglicéridos (76mg/dl) TGO (30mg/dl) TGP (24mg/dl) calcio (10mg/dl)

**PCR:** negativo, ASTO (menor a 200)  
Examen de orina: parámetros normales.

**Radiografía:** serie ósea normal.

TAC de cráneo normal.

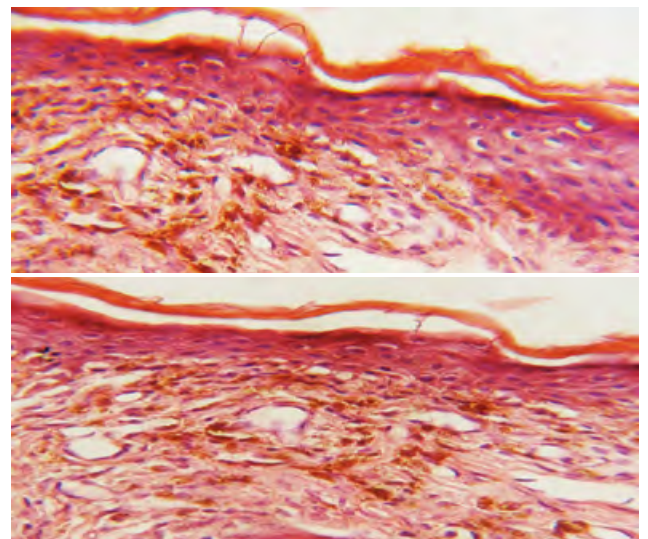
**Paciente es transferido al servicio de Oftalmología; el mismo reporta:** examen de fondo de ojo en límites de normalidad, no cambios ni alteraciones pigmentarias.

Medicina reparadora que realiza biopsia de piel.

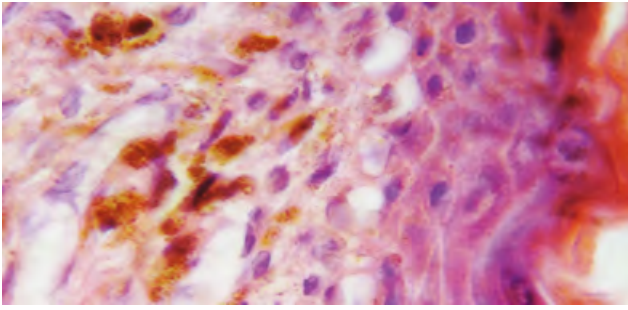
**Anatomía patológica reporta; al examen macroscópico:** se recibe un fragmento de tejido irregular, de color parduzco que mide 0.5 x 0.5 cm; al examen microscópico los cortes muestran segmento de piel, con epidermis conservada, a nivel de la dermis, se observa haces de melanocitos dendríticos alargados y distribuidos en forma focal, cargados de abundante pigmento melánico.

**Diagnóstico:** Nevo de Ito.

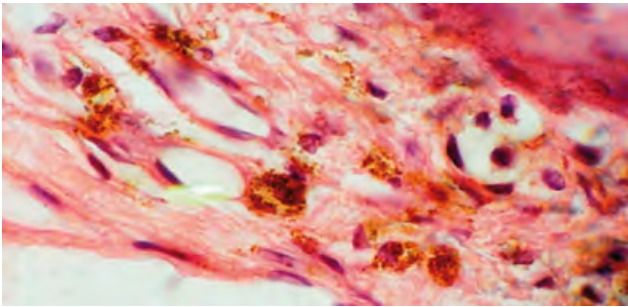
Se observa una leve espongirosis epidérmica Escasos eosinófilos epidérmicos



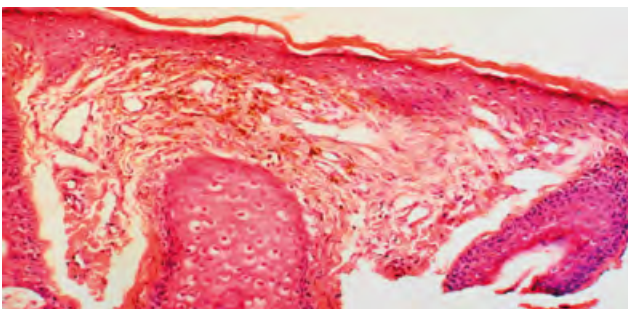
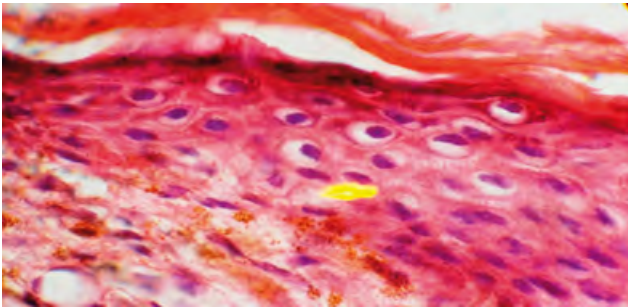




(A mayor aumento) Llama la atención la presencia de grupos de células disqueratósicas en la epidermis, melanó-fagos cargados de pigmento melánico.



Vista panorámica de piel.



## CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA HIPOMELANOSIS DE ITO

| INTRODUCCION CRITERIOS | HALLAZGOS  |
|------------------------|--|
| 1. SINE QUA NON        | Hipopigmentación congénita o adquirida precozmente, no heredada, en venitas o parches lineales, que involucra mas de 2 segmentos corporales. |
| 2. MAYORES             | 1 o mas alteraciones del sistema nervioso<br><br>1 o mas alteraciones músculo-esqueléticas   |
| 3. MENORES             | 2 o mas malformaciones congénitas, además de la del sistema nervioso y de las músculo-esqueléticas   |
| DIAGNOSTICO DEFINITIVO | Criterio 1 mas 1 o mas criterios Mayores, o mas 2 o mas criterios Menores  |
| DIAGNOSTICO PRESUNTIVO | Criterio 1 solo o en asociación con 1 criterio Menor.  |

Fuente Ruiz-Maldonado et al. Hypomelanosis of the diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediat. Dermat.* 1992;9(1): 1-10

En vista de las numerosas y complejas alteraciones que se asocian con esta entidad, parece prudente utilizar como guía los criterios diagnósticos publicados por Ruiz-Maldonado et al. (Ver tabla) en 1992; las alteraciones genéticas fueron colocados por el grupo de Ruiz-Maldonado como un criterio menor, debido a la baja frecuencia con que se presentaron en su serie.

Los hallazgos histopatológicos se consideran muy inespecíficos para utilizarlos como criterio diagnóstico. En los casos en los que no aparezcan lesiones extracutáneas de importancia es indispensable mantener un seguimiento multidisciplinario, que incluya valoraciones pediátricas, neurológicas, traumatológicas, ortopédicas, oftalmológicas, psicológicas, genéticas, etc., con la finalidad de detectar precozmente.

## DISCUSIÓN

El denominador común de todos los pacientes con hipopigmentación lineal a lo largo de las líneas de Blaschko es la presencia de lesiones maculosas hipopigmentadas, que nunca están precedidas de inflamación o lesión cutánea previa; las lesiones pueden afectar a una o mas áreas de la piel, todo lo anterior coincide con la historia y el cuadro clínico de este paciente.<sup>1-2</sup> El grado de despigmentación es variable, y varia desde manchas casi acrómicas hasta muy le-

vemente hipopigmentadas y pueden ser difíciles de reconocer en las personas con color de piel claro, esta es la razón mas probable por la que parece ser mas frecuente en personas de raza negra y asiática, las lesiones se localizan habitualmente en el tronco y extremidades y con menos frecuencia pueden afectar la cabeza, las palmas, plantas y mucosas suelen quedar respetadas, como sucede en este paciente, además de la hipopigmentación, se puede encontrar o no, alteraciones en la sudoración y del pelo como hipertrichosis localizada o generalizada; algunos pacientes presentan alopecia focal y difusa, y no son raras las variaciones en el color y la textura del pelo.<sup>1-4</sup>

El diagnostico de esta entidad es clínico y no tiene criterios diagnósticos establecidos, sino que un paciente con una clínica cutánea consistente en hipopigmentación a lo largo de las líneas de Blaschko debe ser considerado bajo esta entidad.<sup>4-5</sup>

La afectación cutánea esta presente en el 100% de los pacientes, sin embargo, la frecuencia y la expresión de las manifestaciones extracutáneas asociadas es muy variable; se plantea en algunos estudios que éstas están presentes en un 33%, entre las manifestaciones extracutáneas que se han asociado destacan las del SNC y las oculares, las cuales no se presentan aun en este paciente. Se pueden encontrar otras anomalías en menor frecuencia que pueden ser asociadas casuales, como alteraciones del comportamiento, del lenguaje, hipotonía muscular, ataxia, epilepsia, alteraciones craneofacial y dental como macrocefalia, braquicefalia, hipertelorismo, alteraciones de los miembros y del esqueleto así como alteraciones cardiacas y genitourinarias; estas alteraciones no se reportan en este niño. Hay casos de Hipomelanosis de Ito asociada a teratoma quístico, leucemia, neuroblastoma, es posible que la asociación entre esta entidad y algunos tumores sea debida a alteraciones cromosómicas.<sup>5-6</sup>

Manejo clínico: En la practica diaria, lo mas importante es decidir que estudios se indican en estos pacientes. En primer lugar, se debe explorar cuidadosamente a todos los pacientes con hipopigmentación a lo largo de las líneas de Blaschko para detectar las manifestaciones extracutáneas. Probablemente una exploración neurológica y oftalmológica sean suficientes para despistar las anomalías descritas con mayor frecuencia, que habitualmente son de comienzo precoz, habitualmente severas y se manifiestan clínicamente sin necesidad de excesivas pruebas complementarias.<sup>7</sup>

La extensión o severidad de las lesiones cutáneas no predice la existencia de alteraciones a otros niveles.

En estos pacientes se deben realizar revisiones anuales o con mayor frecuencia en función de los signos o síntomas y se debe tranquilizar a los padres e insistir en que cuando existe afectación severa extracutánea, suele ponerse de manifiesto clínicamente en la infancia temprana.<sup>1</sup>

En cuanto al estudio genético, se puede realizar un cariotipo de sangre periférica inicialmente, con el propósito de descartar otras enfermedades genéticas que cursan con hipopigmentación cutánea, se podría realizar un estudio sobre biopsias de piel a la búsqueda del mosaicismo en queratinocitos o melanocitos.<sup>6-8</sup> Al parecer se obtiene un porcentaje mayor de positividad si se cultivan queratinocitos en lugar de fibroblastos de piel.<sup>10</sup>

No esta indicado ningún tratamiento para las lesiones cutáneas, puesto que solo representan un signo, se aconseja evitar la sobreexposición solar para evitar quemaduras solares en zonas de la piel mas desprotegidas a la agresión solar. En cuanto a las manifestaciones extracutáneas, el tratamiento esta dirigido por las anomalías existentes y se debe remitir en cada caso al especialista correspondiente, el retraso mental severo o la epilepsia, no tienen en algunos casos tratamiento optimo.<sup>1-4</sup>

Es necesario tranquilizar a los padres respecto a la muy baja probabilidad de transmisión de la Hipomelanosis de Ito a la descendencia. En general, se debe informar de que el defecto no es hereditario, puede aparecer por azar, en uno o mas miembros de una misma familia. Los eventuales casos familiares deben ser evaluados con cautela ya que también se describen formas de herencia autosómica dominante y formas no clásicas de herencia como el mosaicismo germinal.<sup>1-6</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez A, Laguna R, Jiménez J. La piel como expresión de alteraciones neurológicas en el recién nacido.  
[http://www.elsevier.es/revista/ctl\\_servlet](http://www.elsevier.es/revista/ctl_servlet)
2. Diaz AR, Ortega KV, Olivo A, Soto ML. Analisis neuropsicologico de la hipomelanosis de Ito. Estudio de caso.  
<http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos>
3. Virendra N, Sehgal MD, Govind MD. Hereditaryhypo/de-pigmented dermatoses:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/>

4. Torrelo A. Avances en Dermatología Pediátrica. Hipopigmentaciones cutáneas.  
<http://www.sepeap.org/archivos/libros/avancesdermatologia/unidad11.pdf>
5. Gupta S, Shah S, MCGaw A, Mercado T, Zaslav A, Tegay D, et al. Trisomy 2 mosaicism in hypomelanosis of Ito. American Journal of Medical Genetics Part A.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/>
6. Pinheiro MD, Thomas MD, Jacob M, Srivastava MD. The Clinical Profile of Children in India with Pigmentary Anomalies along the Lines of Blaschko and Central Nervous System Manifestations. Pediatric Dermatology  
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid>.
7. Sanchez MB, Leon ME. Hipertrichosis localizada y mosaicismo pigmentario tipo Ito (hipomelanosis de Ito) Anales de Pediatría.  
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid>.
8. Llamas PA, Llamas PA, Casamajor CM. Hipomelanosis de Ito. MEDISAN;  
[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol6\\_4\\_02/san](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol6_4_02/san)
9. Yoshida H, Kunisada T, Kusukabe M. Distinct stages melanocyte differentiation revealed by analysis of nonuniform pigmentation ulterns. Development 1996;122:1207-14. [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7\\_4\\_02/san12402.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_4_02/san12402.htm)
10. Sybert V. Hypomelanosis of Ito: a description, not a diagnosis. J. Investig Dermatol. 1994; 13: 141 S-1435. <http://svdcd.org.ve/revista/1996/03/DV-2-1996-%20Hipomelanosis.pdf>
11. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: clinical syndrome or just phenotype? J Child Neurol 2000; 15:635-44. <http://www.sepeap.org/archivos/libros/avancesdermatologia/unidad11.pdf>