



Informe breve

Enfermedades raras: Hipomelanosis de Ito

Roxana Servin*, Manuel Avalos, Miguel Scappini, César Nascimento

RESUMEN

La hipomelanosis de Ito es un síndrome neurocutáneo que se manifiesta por la despigmentación de grado variable y distribución característica siguiendo las líneas de Blaschko, asociada a alteraciones neuroesqueléticas, oculares, cardíacas, renales y genitourinarias. Las máculas hipocrómicas están presentes desde el nacimiento o pueden aparecer en los primeros meses de vida.

Palabras clave: *incontinencia pigmentaria acrómica; nevo acromiante sistematizado; líneas de Blaschko, mosaicismo.*

Rare diseases: *Hypomelanosis of Ito. Case report.*

Summary

Ito hypomelanosis is a neurocutaneous syndrome that includes skin depigmentation in variable degree, and characteristic distribution along Blaschko lines, in association with neurological, skeletal, ocular, cardiac, renal and genitourinary disorders. The hypochromic macules may be present from birth or appear in early months of life.

Keywords: *achromians pigmentary incontinence; acromiante systematized nevus; Blaschko lines, mosaicism.*

INTRODUCCION

Descrita en el año 1952 por el médico japonés Minor Ito, profesor de dermatología de la Universidad de Tohoku, la Hipomelanosis de Ito (HI) originalmente recibió el nombre "Incontinentia Pigmenti Achromians" (Incontinencia Pigmentar Acrómica), por su semejanza con la Incontinencia pigmentar de Bloch-Sulzberger, a manera de imagen en negativo de ésta. En 1973, el Dr. Joseph E. Jelinek en Estados Unidos logra diferenciar la incontinencia pigmentaria de Bloch-Sulzberger de la enfermedad descrita por el Dr. Ito, proponiendo para ésta última, la denominación "Hipomelanosis de Ito", actualmente la designación más conocida, aunque no universalmente aceptada.^(1,4,6 8,9)

Otros autores defienden el término de Hipopigmentación nevoide con o sin alteraciones sistémicas, que incluye un grupo heterogéneo de trastornos, dentro de los cuales está la Hipomelanosis de Ito.

Al principio la HI fue tratada como una enfermedad exclusivamente cutánea; posteriormente se describieron y se añadieron a la literatura muchas manifestaciones extra cutáneas, tales como esqueléticas, musculares, oculares, cardíacas, dentarias, renales, genitourinarias, y del sistema nervioso central. En el año 2014 Bhat reportó un caso de hipoplasia pulmonar.^(1,2,5)

Dada la frecuencia de las manifestaciones neuromusculares en la HI, ésta constituye un síndrome neurocutáneo. Dentro de este grupo de entidades nosológicas, la HI es considerada el tercer síndrome en frecuencia, después de la neurofibromatosis de tipo I y la esclerosis tuberosa.^(1,7)



La Incontinencia Pigmentaria Acrómica, también conocida como Nevo Acromiante Sistematizado, se caracteriza por una despigmentación de la piel a lo largo de las líneas de Blaschko en el tronco y las extremidades, en patrones de rayas lineales y espirales. Estas líneas se forman cuando se pliega el embrión y las células precursoras cutáneas migran a sus destinos, llevando a muchos a considerar que la despigmentación ocurriría antes del día 16 del desarrollo embrionario. Esa hipopigmentación progresiva es capaz de extenderse por todo el cuerpo, entretanto respeta cráneo, regiones palmares y plantares. Se estima que en el 38% de los casos aparecen otras manifestaciones cutáneas tales como manchas café con leche, nevos marmorata, manchas azules mongólicas, heterocromía de iris y del pelo, y alopecia difusa.^(1,7,8)

Según el estudio publicado por Massi y colaboradores en el 2008, de 34 casos estudiados, 64,7% presentaron retraso madurativo, relacionados con macrocefalias, crisis epilépticas y otras alteraciones lingüístico-cognitivas tales como retardo psicomotor y del lenguaje, hiperactividad, déficit de atención y comportamiento autista.⁽⁵⁾

En el trabajo publicado por Trägårdh en 2014 se reporta una incidencia de 1:7540 nacimientos y una prevalencia de 1: 82.000 individuos en la población general. Almeida (2001) publica que esta enfermedad neurocutánea se encuentra usualmente presente al nacimiento y que eventualmente puede repigmentar con el pasar de los años.^(1,8)

Su causa se atribuye actualmente a un mosaicismo cromosómico, demostrable en el tercio de los casos, el cual puede ocurrir en cualquier autosoma o en un cromosoma sexual; también puede ser causada por múltiples alteraciones cromosómicas, como una translocación equilibrada de un cromosoma X con un autosómico no mosaico. Estas son esporádicas, y el riesgo de recidivas es mínimo. Entretanto, no se han encontrado esos cambios genéticos en todos los individuos afectados siendo todavía oscuro cómo un fenotipo de la piel puede ser dado por tantos cariotipos diferentes.^(1,3)

La clínica de esta enfermedad es muy variada siendo constantes las lesiones cutáneas hipopigmentadas, lineales o en remolinos, unilaterales o bilaterales, que pueden progresar o repigmentarse con el tiempo, siendo la patogénesis aún desconocida. En el examen histológico se observa un número normal de melanocitos, pero con número disminuido de melanosomas. En cuanto a las anormalidades asociadas, éstas pueden ser musculo esqueléticas, neurológicas, oftalmológicas, orales, malformaciones congénitas, urológicas y genitales. Según Hermida, las anormalidades no cutáneas, principalmente las del sistema nervioso central, oftálmicas, dentarias y esqueléticas, han sido reportadas en 76 a 94% de los casos. En relación a las alteraciones neurológicas se observan convulsiones, retardo del desarrollo neuropsicomotor (en más del 50% de los casos), alteraciones del tono, disturbios de la marcha, y un 10 % de los afectados demostraron comportamiento autista. Según Massi, el retardo mental fue encontrado en 64,7% de los sujetos estudiados. También se observaron alteraciones lingüístico-cognitivas siendo las más frecuentes el retardo psicomotor y del lenguaje, hiperactividad y déficit de atención. La mayoría de las alteraciones del SNC se hacen evidentes antes de los 2 años de vida. A menudo esos pacientes presentan estrabismo, problemas auditivos, hirsutismo, escoliosis, parches con franjas en forma de remolino o con aspecto de mota en brazos y piernas y la parte media del cuerpo, acompañado de grados variables de discapacidad intelectual.^(5,8)

Los estudios complementarios para esta enfermedad dependen siempre de las afecciones extra cutáneas que se presenten; en los reportes de caso se encontraron muchos hallazgos, que se relacionan con dichas anormalidades y su pronóstico.



Pereda y col (2009), encontraron en un lactante estenosis de la rama pulmonar derecha de leve a moderada. Bhat y col. (2014) visualizaron en un niño de 4 meses, foramen oval permeable y leve hipertensión pulmonar. Ambos autores hallaron en la tomografía axial computada de tórax, hipoplasia del segmento inferior y posterior del lóbulo superior del pulmón izquierdo. (2,4)

Existen reportes de hallazgos tomográficos de cráneo, tales como prominencia de la cisterna magna y dilatación de los ventrículos laterales y asimetría cerebral en los cortes supraventriculares, como también leve hipodensidad tēporoparietal bilateral. (4,7)

En la resonancia magnética se reportó hemimegalencefalia, meduloblastoma, malformaciones corticales, ductos de Virchow-Robin dilatados, atrofia cerebral y cerebelar, quistes periventriculares bilaterales discretos, anormalidades en la sustancia blanca, heterotipias en la sustancia gris u otras anormalidades en la migración neuronal. (8) Asimismo, alargamiento unilateral de los espacios periventriculares. (3)

Está demostrado que el uso rutinario de la RM no modifica el pronóstico de la hipomelanosis de Ito, una vez que la mayor parte de las alteraciones del sistema nervioso central son inespecíficas y hasta un 25% de los exámenes son normales. Aún así, un estudio completo de imagen del cráneo está justificado en presencia de lesiones cutáneas asociadas a manifestaciones neurológicas. (3,7)

Otros hallazgos encontrados en los reportes estudiados fueron: microcórnea, opacidad corneal en el segmento anterior, ausencia de pliegues de Descemet, rodete de conjuntiva hacia afuera y anhidrosis media. Retardo en la conducción nerviosa en el segmento periquiasmático de la vía visual derecha. (7)

La histopatología de las lesiones hipopigmentadas mostró una ligera disminución de los melanocitos en la capa basal de la epidermis. (4)

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: nevo despigmentoso, hipoplasia dérmica focal, vitíligo segmentar, hipermelanosis nevoide lineal y espiralar. (8)

El diagnóstico de la hipomelanosis de Ito se basa en criterios propuestos por Ruiz-Maldonado et al., siendo que la combinación del *criterio fundamental más uno o más criterios mayores*, o el *criterio fundamental más dos o más criterios menores* son determinantes de un diagnóstico *definitivo* de la enfermedad, mientras que el *criterio fundamental más un criterio menor*, es indicativo de diagnóstico presuntivo. (2) (tabla 1).

Tabla 1

Criterios diagnósticos propuestos por Ruiz-Maldonado para HI.	
CRITERIO FUNDAMENTAL	Presencia de manchas cutáneas lineales o parcheadas de carácter congénito o de adquisición no hereditaria muy temprana extendiéndose por dos o más partes del cuerpo.
CRITERIOS MAYORES	Presencia de una o más anomalías del SNC o una o más anomalías del sistema musculoesquelético.
CRITERIOS MENORES	Dos o más malformaciones congénitas fuera del SNC o del músculo esquelético, y anomalías cromosómicas.



El pronóstico es impredecible y depende del tipo y severidad de los síntomas que se desarrollen; durante su evolución puede permanecer estable, progresar indefinidamente o en casos más raros repigmentar en forma espontánea. Las manifestaciones neurológicas son las manifestaciones extracutáneas más frecuentes y las que determinan el pronóstico de la enfermedad. Conforme lo descrito por Glover et al, no existe un patrón característico de alteraciones eletroencefalográficas en la HI. El hallazgo de una actividad rítmica anormal en el EEG puede indicar la presencia de un defecto en la migración neuronal. Este parece ser un subgrupo de HI que puede presentar convulsiones severas e intratables ya desde etapas tempranas, lo que incurriría en un peor pronóstico. ^(1,3,8)

El tratamiento de estos trastornos es sintomático y de rehabilitación.

Caso Clínico

Nota: *el paciente que se presenta a continuación no consultó en principio, sino que aguardaba en sala de espera, mientras su padre acompañaba en la consulta a una hermana por retraso madurativo y trastorno del aprendizaje. Durante el interrogatorio el padre refiere que tiene "otro hijo" con retraso mental, por lo que se le pide que ingrese al consultorio, para examinarlo a él también y poder valorar si hay relación con el cuadro que presentaba la hermana.*

Se trata de un paciente del interior de la Provincia, de 10 años y 3 meses de edad, que ingresa al consultorio en silla de ruedas. Son escasos los antecedentes perinatólogicos que se pueden recabar, ya que son 8 hermanos, la madre no está presente, y el padre tiene un nivel cultural muy pobre.

Antecedentes personales y enfermedad actual: Internación por neumonía a los 16 meses. Desnutrición de primer grado. A los 18 meses consultó a neurólogo por retraso psicomotor severo. Perímetro cefálico registrado a esa edad: -2 DS. La TAC de cerebro revela hipotrofia central y cortical. (¿Microcefalia con microgiria?). Se indica estimulación.

A los 2 años se reinterna por neumonía con BOR, presentando convulsión, por lo que fue tratado con anticonvulsivantes.

A los 2 años y 3 meses, vuelve a control. La escala de Brunetti informa retraso en todas las áreas, correspondiéndose con un desarrollo entre 7 y 9 meses.

A los 4 años presenta y es tratado por convulsiones.

A los 5 años regresa para reevaluación neurológica, con acentuación de su retraso psicomotor, ya que no pudo realizarse estimulación en su localidad por falta de medios.

A los 6 años se lo asume como parálisis cerebral piramidal y extrapiramidal y retraso madurativo global. Afasia total. Cuadriplejía espástica con predominio en miembros inferiores, y movimientos atetósicos en miembros superiores. Se insiste en la estimulación temprana y rehabilitación kinésica.

A los 8 años concurre a evaluación neurortopédica, diagnosticándose diparesia mixta GMFCS III, e indicándose valvas cortas y andador posterior. Se trata con botox para reducir espasticidad pero concurre escasamente a consultorio neurortopédico.

Examen físico: Retraso madurativo severo; el niño no se comunica, no habla, se mueve mínimamente. La evaluación clínica es dificultosa por la espasticidad generalizada. Hace contacto visual y emite mínimamente sonidos guturales. Espasticidad marcada. Se observan manchas hiper e hipocrómicas alternadas en dorso de manos y pies, antebrazos y piernas; más atenuadas en tronco. Efélides en toda la piel. Cifoescoliosis. Pies en varo equino.



Se plantea, por la clínica, la posibilidad de una enfermedad neurocutánea, y atendiendo a los criterios clínicos, la Hipomelanosis de Ito. Se solicita evaluación por genetista, realizándose cariotipo que resultó constitucional masculino normal, 46 XY.

Se solicita interconsulta dermatológica y evaluación oftalmológica, fonoaudiológica y por neuroortopedia. El paciente no regresó hasta el momento por falta de medios.



Figura 1. Eférides en el rostro



Figura 2. Máculas hipo e hiperocrómicas alternantes



Figura 3. Piés en varo equino y máculas de distribución peculiar.

Discusión

El paciente presenta múltiples manifestaciones orgánicas, por lo que, con un criterio práctico lo podemos encuadrar como portador de severas anomalías del SNC y defectos esqueléticos, acompañados de alteraciones en la pigmentación cutánea. Esto nos permite incluirlo desde el punto de vista dermatológico, como portador de alteraciones pigmentarias con manifestaciones sistémicas (enfermedades neurocutáneas) dentro de las cuales, la Hipomelanosis de Ito es la más frecuente.

Comentarios

Como se mencionó, es muy útil para el pediatra, el médico generalista o de familia tener presente el grupo de patologías neurocutáneas, y pensar en ellas cuando se examinan niños que presentan defectos en la pigmentación cutánea y alteraciones del SNC, para un diagnóstico y tratamiento precoces, basados fundamentalmente en la atención multidisciplinaria, el tratamiento farmacológico, la rehabilitación kinésica y la estimulación, para evitar mayor deterioro y lograr la mejor calidad de vida de estos niños y consejo genético según el caso, siendo el patrón autosómico dominante el más frecuentemente encontrado en los casos familiares.



La existencia de casos documentados de mosaicismo cromosómico, que incluyen trisomías para cromosomas autosómicos (trisomía 20, triploidías y tetraploidías) detectados en los queratinocitos de las áreas hipopigmentadas, exige la búsqueda de anomalías en poblaciones celulares diferentes (linfocitos de sangre periférica, fibroblastos de la dermis y queratinocitos de la epidermis de las regiones afectadas) que permitan confirmar / descartar los estados de mosaicismo.

A diferencia de las formas familiares, en estos casos esporádicos con mosaicismo cromosómico (que supone una anomalía de origen post-cigótico), el riesgo de recurrencia puede ser considerado muy bajo o nulo.⁽¹¹⁻¹³⁾

Bibliografía

1. Trägårdh et al. Hypomelanosis of Ito presenting with pediatric orthopedic issues: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014; 8:156.
2. Bhat RY, Patra S, Varma PC, Prakashini K. Hypomelanosis of Ito with an unusual pulmonary abnormality in an infant. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5:196-7
3. Lima CMAO, Nunes TF, Motta CAO, Monteiro AMV. Alargamento unilateral das EPVs na Hipomelanosis de Ito. *Rev Imagem (online)* 2010; 32(3/4):67-70
4. Pereda OA, de la Cruz S, Ramos C, Aramburú P, Cortez F, Carayhua D. Hipomelanosis de Ito: Reporte de un caso. *Dermatología Peruana* 2009; 19:2
5. Massi, G, et al. Análise da escrita de uma criança com Hipomelanose de Ito. *Psicologia em Estudo* 2008; 13(1), 187-192.
6. Kukita A, Dr.Fitzpatrick's Influence in Japanese Dermatology. *Journal of investigative Dermatology* 2004; 122:1523

Servin, Roxana. y Col. Rev. Fac. Med. UNNE XXXV: 2, 33-38, 2015

7. Paneque AL, Castillo MC. Hipomelanosis de Ito. *Medisan* 2002; 6(4): 82-85
8. Almeida AS, Cechin WE, Ferraz J, et al. Hipomelanose de Ito: relato de um caso. *J Pediatr* 2001; 77:59-62.
9. Jelinek JE, Bart RS, Schiff SM. Hypomelanosis of Ito ("incontinentia pigmenti achromians"). Report of three cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1973;107:596-601
10. Licourt DO, et al. Hipomelanosis de Ito. Presentación de un caso. *Rev Ciencias Médicas* 2011; 15(2): 281-288.
11. Donnai, D., Read, A. P., McKeown, C., Andrews, T. Hypomelanosis of Ito: a manifestation of mosaicism or chimerism. *J. Med. Genet.* 1988; 25: 809-818. [PubMed: [3236362](#), [related citations](#)]
12. Flannery, D. B. Pigmentary dysplasias, hypomelanosis of Ito, and genetic mosaicism. (Editorial) *Am. J. Med. Genet.* 1990; 35: 18-21. [PubMed: [2405667](#), [related citations](#)]
13. Flannery, D. B., Byrd, J. R., Freeman, W. E., Perlman, S. A. Hypomelanosis of Ito: a cutaneous marker of chromosomal mosaicism. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: A93.

Datos de autor

Autores: Roxana Servin*, Manuel Avalos, Miguel Scappini, César Nascimento.

Lugar: Hospital Pediátrico "Juan Pablo II". Av. Artigas 1435. CP: W3400CUF

*roxivida@hotmail.com