

Casos Clínicos

Tras las Huellas de Blaschko: Presentación Inusual de Mosaicismo Pigmentario tipo Ito e Hipertrichosis en un Paciente Pediátrico

[In the Footsteps of Blaschko: Unusual Presentation of Pigmentary Mosaicism Type Ito and Hypertrichosis in a Pediatric Patient]

Luis Castillo¹, Marta Quesada²

1) Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá; 2) Sección de Dermatología Pediátrica, Departamento de Medicina, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá;

Correspondencia: Luis Castillo / **Email:** lcastillo_151@hotmail.com

Recibido: 25 de agosto de 2024

Aceptado: 22 de octubre de 2024

Publicado: 7 de diciembre de 2024

Palabras clave: Síndrome de Ito, hipomelanosis, síndromes neurocutáneos, hipertrichosis.

Keywords: Ito Syndrome, hypomelanosis, neurocutaneous syndromes, hypertrichosis.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que han obtenido consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que no se requirió evaluación por Comité de Bioética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor correspondiente.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.32431

Resumen

Introducción: El mosaicismo pigmentario tipo Ito es una compleja entidad clínica que engloba manifestaciones cutáneas y extracutáneas.

Caso Clínico: Presentamos un caso de un niño de 5 años con mosaicismo pigmentario tipo Ito y hipertrichosis marcada, un hallazgo poco común. Destacamos su historia clínica y desarrollo, subrayando la necesidad de una evaluación completa. Analizamos las técnicas diagnósticas, incluidos los análisis genéticos y la histopatología. Discutimos los criterios diagnósticos propuestos y la importancia de la educación para pacientes y familias. Este caso resalta la complejidad del mosaicismo pigmentario tipo Ito y su enfoque multidisciplinario en la atención clínica, contribuyendo al entendimiento y manejo de esta entidad única.

Abstract

Introduction: Pigmentary mosaicism type Ito is a complex clinical entity encompassing cutaneous and extracutaneous manifestations.

Case report: We present a case of a 5-year-old boy with pigmentary mosaicism type Ito and marked hirsutism, a rare finding. We highlight his clinical history and development, underscoring the need for comprehensive evaluation. We analyze diagnostic techniques, including genetic analyses and histopathology. We discuss proposed diagnostic criteria and the importance of patient and family education. This case underscores the intricacy of pigmentary mosaicism type Ito and its multidisciplinary approach in clinical care, contributing to the understanding and management of this unique entity.

INTRODUCCIÓN

En el campo de la biología, el término "mosaico" se refiere tradicionalmente a un organismo compuesto por dos o más poblaciones de células genéticamente distintas que derivan de un único cigoto genéticamente homogéneo [1]. La piel, al ser el órgano más accesible, brinda una oportunidad valiosa para observar patrones de mosaicismos.

El estudio sistemático de los patrones de mosaico en la piel tiene sus raíces en aproximadamente 1900, cuando Alfred Blaschko describió las características líneas y espirales que ahora son reconocidas como las líneas de Blaschko, observadas en nevos epidérmicos [1].

El mosaicismo pigmentario, por otro lado, describe patrones variados de pigmentación en la piel causados por la heterogeneidad genética de las células cutáneas [2].

Hoy en día, se han identificado diversas condiciones con hallazgos cutáneos que siguen las líneas de Blaschko, que abarcan desde condiciones congénitas hasta adquiridas, tanto localizadas como sistémicas [3].

El mosaicismo pigmentario tipo Ito, descrito en 1952 por el médico japonés Minor Ito, se distingue de otros tipos de mosaicismo pigmentario por su frecuente asociación con anomalías extracutáneas, lo que lo convierte en una entidad clínica distintiva que, por lo general, se manifiesta desde el nacimiento [3].

En este artículo, presentamos un caso de mosaicismo pigmentario tipo Ito que se asocia con hipertriosis, un hallazgo que ha sido escasamente documentado en la literatura científica [4, 5].

CASO CLÍNICO

Antecedentes perinatales y patológicos

Se presenta el caso de un niño de 5 años, nacido de madre primigesta de 36 años, mediante parto vaginal a las 37 semanas de gestación. Al nacer, presentó un peso de 2412g, talla de 48cm, perímetro cefálico de 33cm y puntuaciones APGAR 9-9 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente.

A pesar de un nacimiento aparentemente normal, el paciente alcanzó los hitos del desarrollo psicomotor de manera retrasada: logró el sostén cefálico y la sonrisa social a los 3 meses, la capacidad de voltearse a los 4 meses, sentarse a los 11 meses, ponerse de pie al año y 3 meses, gatear al año y 10 meses, y finalmente, caminar al año y 11 meses. Además, se registró un retraso en el desarrollo del lenguaje y el control de esfínteres, lo que llevó a su actual participación en un programa de educación especial.

Previo al presente diagnóstico, fue diagnosticado con un retraso global en el desarrollo y un trastorno del espectro autista de grado moderado a severo, según la evaluación realizada por el servicio de neurología. Asimismo, se identificó una comunicación interauricular que cerró espontáneamente a los 3 años de edad. Con estrabismo, el cual se trató de manera conservadora mediante terapia con parches oclusivos.

Ha tenido varios episodios de neumonía con hospitalización en tres ocasiones. Su esquema de vacunación está completo, a excepción de la vacuna contra la influenza correspondiente al presente año.

Evaluación física

En el examen físico se observa una dermatosis en tronco, caracterizada por una extensa mácula hipopigmentada con bordes bien definidos (Figura 1). Esta lesión afecta predominantemente la mitad derecha del tórax y el abdomen, extendiéndose principalmente en la región anterior y alcanzando la línea media.

En la región dorsal del paciente, se aprecian lesiones similares que siguen un patrón de distribución blaschkoide, acompañadas de hipertriosis pronunciada en espalda y en las extremidades superiores e inferiores, siendo más evidente en la parte posterior del cuerpo (Figura 2).

Además, se identifican máculas de tonalidad azul grisácea en el área glútea, compatibles con manchas mongólicas.

Figura 1. Mácula hipopigmentada bien definida.**Figura 2.** Hipertrichosis en tórax posterior.

Los resultados de la resonancia magnética nuclear cerebral revelaron la presencia de disgenesia del vermis cerebeloso, hipoplasia de los pedúnculos cerebelosos superior y medio, y un cuerpo calloso prominentemente desarrollado, con indicios de microhemorragias crónicas. A través del análisis genómico mediante CGH 4 X 180 + SNP, no se identificaron variantes en el número de copias ni regiones de pérdida de heterocigosidad con relevancia clínica.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el término preferido para describir las presentaciones clínicas en el espectro del mosaicismo pigmentario acompañado de anomalías extracutáneas es "mosaicismo pigmentario tipo Ito" [1].

Se caracteriza por hipopigmentación cutánea siguiendo las líneas de Blaschko y anomalías en diversos sistemas, siendo las más frecuentes las relacionadas con el neurodesarrollo y el sistema musculoesquelético [2].

Se ha descrito en menor frecuencia hallazgos oculares, orales, genitourinarios, endocrinos y cardiovasculares [2, 3, 6].

La prevalencia exacta de esta entidad sigue siendo desconocida; no obstante, se estima que afecta a un rango de 1 de cada 8,500 a 1 de cada 10,000 individuos [7].

Esta condición afecta a personas de diversas razas y géneros, con una proporción mujer-hombre de 2:1 [7].

Además, la manifestación de la condición es más evidente en pacientes con tonos de piel más oscuros [1].

Hasta un 60% de las personas con esta condición presentan anomalías citogenéticas en mosaico, incluyendo aberraciones numéricas y estructurales que se superponen con regiones genómicas relacionadas con la pigmentación [7].

Estudios recientes en centros dermatológicos han revelado que entre el 15% y 30% de los pacientes con pigmentación siguiendo las líneas de Blaschko presentan anomalías extracutáneas; sin embargo, estos datos contrastan con informes de centros de neurología y pediatría,

donde se ha reportado una mayor incidencia de anomalías neurológicas en pacientes con mosaicismo pigmentario tipo Ito, lo que podría estar influenciado por un sesgo de referencia [8].

En términos de análisis genético en casos de pigmentación en mosaico, su utilidad clínica es limitada [1]. Sin embargo, puede proporcionar una comprensión más completa en pacientes con manifestaciones extracutáneas [9]. En algunos casos, variantes patogénicas en mosaico se pueden detectar en muestras de sangre periférica, pero es más probable que las células afectadas se encuentren en el tejido específico, como una biopsia de piel [10].

El cariotipo convencional puede revelar anomalías cromosómicas en mosaico en alrededor de un tercio de los pacientes con patrones de pigmentación, aunque el cultivo de células a partir de una biopsia reciente de piel tiende a ser más efectivo [1].

Técnicas más sensibles, como la hibridación genómica comparativa o la secuenciación masiva, son capaces de identificar anomalías genéticas submicroscópicas [1]. Además, la secuenciación masiva en paralelo, como el exoma completo o el genoma completo, ofrece una mayor sensibilidad para la detección de variantes patogénicas en mosaico en el tejido afectado [1].

El caso presentado en este artículo ejemplifica manifestaciones cutáneas y extracutáneas compatibles con el diagnóstico de mosaicismo pigmentario tipo Ito, que también se vincula con hipertrichosis. La hipertrichosis en este contexto varía en distribución y extensión, pudiendo ser generalizada, localizada o nevoide [5]. La variante predominante es la hipertrichosis nevoide, con pelo terminal en un área delimitada [5]. Este rasgo puede manifestarse al nacer o en los primeros años de vida, aunque en ocasiones puede aparecer más tarde, posiblemente debido a influencias hormonales [4].

Al evaluar pacientes con mosaicismo pigmentario tipo Ito y crecimiento excesivo de pelo, es esencial diferenciar hipertrichosis de hirsutismo, este último relacionado con pubertad temprana [5].

El diagnóstico se establece principalmente mediante evaluación clínica, historia y examen físico para determinar el fenotipo completo [3]. Fotografías clínicas ayudan a documentar la afectación cutánea [10]. La colaboración con el pediatra para monitorear crecimiento y desarrollo neurológico es esencial [10].

En 1992, Ruiz-Maldonado propuso criterios diagnósticos que requieren la aparición temprana de lesiones hipopigmentadas no hereditarias en rayas o parches afectando al menos dos segmentos corporales [3]. Los criterios mayores incluyen al menos una anomalía del sistema nervioso y/o musculoesquelética, mientras que los criterios menores abarcan al menos dos malformaciones congénitas de otros sistemas o anomalías cromosómicas [3].

El diagnóstico definitivo combina lesiones en la piel con un criterio mayor o dos criterios menores, mientras que el diagnóstico presuntivo contempla lesiones cutáneas con o sin un criterio menor [3].

Aunque los hallazgos histopatológicos no son específicos, en algunos casos, una biopsia de piel puede ser útil para descartar diagnósticos alternativos cuando los hallazgos clínicos son atípicos [1].

En cuanto al manejo, el enfoque se centra en tratar las manifestaciones extracutáneas, especialmente en casos complejos. Se sugiere un enfoque multidisciplinario que incluya diversas especialidades médicas, como dermatología, pediatría y genética [10]. Los servicios de apoyo psicológico son esenciales para ayudar a los pacientes a afrontar el impacto emocional de la afectación cutánea prominente o los problemas médicos asociados [10]. Aunque la hipopigmentación suele persistir, en algunos casos puede ocurrir repigmentación [11].

Es crucial informar a los pacientes y sus familias acerca del concepto de mosaicismo y sus implicaciones en la transmisión de enfermedades, subrayando que las variantes patogénicas en mosaico no suelen ser heredadas de los padres y, por ende, la probabilidad de su recurrencia en hermanos es baja [11].

CONCLUSIONES

El mosaicismo pigmentario tipo Ito, con sus manifestaciones cutáneas y extracutáneas variables, representa un reto diagnóstico y terapéutico. Su reconocimiento temprano y diagnóstico preciso son esenciales para guiar la atención integral de los pacientes.

Mediante el análisis de un caso que abarca aspectos clínicos y neurológicos, destacamos la importancia de una evaluación clínica completa y técnicas diagnósticas avanzadas para comprender esta entidad.

El enfoque multidisciplinario, involucrando especialistas en dermatología, genética y más, es crucial para un manejo eficaz. Educar a pacientes y familias sobre esta entidad promueve una toma de decisiones informada.

A medida que avanza la tecnología genética, se espera una identificación más precisa de variantes patogénicas en mosaico. Sin embargo, el diagnóstico clínico sigue siendo esencial.

Este caso y su discusión enriquecen nuestro entendimiento del mosaicismo pigmentario tipo Ito. Continuar compartiendo experiencias y avances científicos en esta área contribuirá a una atención más efectiva y personalizada para los pacientes afectados.

REFERENCIAS

- [1] Schaffer JV. Pigmentary mosaicism. *Clin Dermatol*. 2022 Jul-Aug;40(4):322-338. doi: 10.1016/j.clin-dermatol.2022.02.005. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35288277.
- [2] Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Mar 5;13(1):39. doi: 10.1186/s13023-018-0778-6. PMID: 29506540; PMCID: PMC5839061.
- [3] Ream M. Hypomelanosis of Ito. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:281-9. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00021-4. PMID: 26564088.
- [4] Mendiratta V, Yadav A, Pagnti R, Chander R. An Interesting Coexistence of Multifocal Hypertrichosis and Hirsutism in Hypomelanosis of Ito. *Indian Dermatol Online J*. 2019 May-Jun;10(3):316-318. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_173_18. PMID: 31149581; PMCID: PMC6536047.
- [5] Monteagudo Sánchez B, León Muiños E, Cabanillas González M, Martínez Meléndez G. Hipertrichosis localizada y mosaicismo pigmentario tipo Ito (hipomelanosis de Ito) [Localized hypertrichosis and pigmentary mosaicism of Ito (hypomelanosis of Ito)]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Mar;68(3):307-9. Spanish. doi: 10.1157/13116719. PMID: 18358150.
- [6] Zamudio Martínez G, Zamudio Martínez A, Hernández Arriaga P, Luna Macías VB, Rizo Jiménez A. Mosaicismo pigmentario del tipo hipomelanosis de Ito con hemimegalencefalia. *Acta Pediátrica México*. 2019 Jul 5;40(4):217.
- [7] Saida K, Chong PF, Yamaguchi A, et al. Monogenic causes of pigmentary mosaicism. *Hum Genet*. 2022 Nov;141(11):1771-1784. doi: 10.1007/s00439-022-02437-w. Epub 2022 May 3. PMID: 35503477.
- [8] Pagani K, Plumtre I, Amin S, Lal K, Wiss K, Belazarian L. Low rates of neurological abnormalities in patients with pigmentary mosaicism: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology center. *Pediatr Dermatol*. 2023 May-Jun;40(3):446-451. doi: 10.1111/pde.15276. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36813567.

-
- [9] Salas-Labadía C, Gómez-Carmona S, Cruz-Alcívar R, et al. Genetic and clinical characterization of 73 Pigmentary Mosaicism patients: revealing the genetic basis of clinical manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 15;14(1):259. doi: 10.1186/s13023-019-1208-0. PMID: 31730496; PMCID: PMC6858688.
- [10] Kinsler VA, Boccara O, Fraitag S, Torrelo A, Vabres P, Diociaiuti A. Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):552-563. doi: 10.1111/bjd.17924. Epub 2019 Jul 18. PMID: 30920652.
- [11] Shimizu K, Makino T, Shimizu T. Repigmentation within hypopigmented lesions of pigmentary mosaicism. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Apr;46(3):565-567. doi: 10.1111/ced.14470. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33007111.