

# Incontinentia pigmenti. Presentación neonatal.

## A propósito de un caso clínico

Tamy Matelzonas <sup>1</sup>, Marcelo Ruvertoni <sup>2</sup>, Soraya Reyno <sup>3</sup>, María Catalina Pinchak <sup>4</sup>

### Resumen

*La incontinentia pigmenti (IP) también conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, es una genodermatosis infrecuente ligada al cromosoma X que afecta tejidos derivados del neuroectodermo: piel, faneras, ojos, sistema nervioso central y dientes. En la etapa neonatal se plantean diagnósticos diferenciales como el impétigo ampollar, herpes neonatal, citomegalovirus, mastocitosis, epidermolísis ampollar hereditaria. El diagnóstico temprano permite detectar las posibles patologías asociadas, que son determinantes para el pronóstico del paciente.*

**Palabras clave:**

INCONTINENCIA PIGMENTARIA  
SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS  
ESPASMOS INFANTILES  
VIGABATRIN-uso terapéutico  
ENFERMEDADES CUTÁNEAS  
GENÉTICAS  
ANOMALÍAS MÚLTIPLES  
CROMOSOMA X-genética  
RECIÉN NACIDO

### Summary

*Incontinentia pigmenti, also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare congenital X-linked genodermatosis with variable involvement of tissues derived from neuroectoderm and mesoderm skin, hair, nails, eyes and central nervous system. Differential diagnoses are manifested in the neonatal period, such as bullous impetigo, neonatal herpes, cytomegalovirus, mastocytosis and hereditary epidermolysis bullosa. Early diagnosis allows detection of associated diseases which determine the patients prognosis*

**Key words:**

INCONTINENTIA PIGMENTI  
NEURO CUTANEOUS SYNDROMES  
SPASMS, INFANTILE  
VIGABATRIN-therapeutic use  
SKIN DISEASES, GENETIC  
ABNORMALITIES, MULTIPLE  
X CHROMOSOME-genetics  
INFANT, NEWBORN

1. Residente de pediatría del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

2. Dermatólogo Pediatra. Jefe del servicio del Departamento de Dermatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

3. Ex asistente del servicio de genética de la Facultad de Medicina (UDELAR).

4. Supervisora del área de internación pediátrica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Profesora Agregada de Pediatría de la Facultad de Medicina (UDELAR).

Fecha recibido: 18 de marzo de 2010.

Fecha aprobado: 22 de junio de 2010.

## Introducción

La incontinentia pigmenti (IP) es una rara genodermatosis (enfermedades de la piel que están genéticamente determinadas) que compromete a los tejidos derivados del ectodermo. Al presentar un patrón de herencia ligada al cromosoma X dominante, habitualmente es letal en varones (recuérdese la hemicigocidad del sexo masculino al tener un solo cromosoma X 46, XY). El gen implicado se encuentra localizado en la región Xq28<sup>(1)</sup>. Las manifestaciones son multisistémicas, comprometiéndolo la piel, faneras, dientes, sistema nervioso central y ocular<sup>(2,3)</sup>. Es una enfermedad genética, potencialmente grave.

Los pacientes presentan fenotipo muy variable debido a la inactivación de uno de los cromosomas X (heterocromatinización) muy temprano en la embriogénesis determinando la afección variable de distintos órganos, que determinará el pronóstico.

La afectación del sistema nervioso central y ocular pauta el pronóstico. Su detección temprana es importante ya que hoy en día no existe tratamiento etiológico, debiéndose realizar tratamiento de las diferentes manifestaciones.

Es de crucial importancia el asesoramiento genético a la familia y el seguimiento multidisciplinario temprano y a largo plazo con el soporte profesional y la contención a la familia.

A continuación se describe un caso de presentación neonatal.

## Caso clínico

Recién nacido de 12 días de vida, sexo femenino, producto de segunda gestación. Madre de 35 años, sana, pareja no consanguínea. Embarazo bien controlado, complicado por amenaza de parto prematuro. Cesárea por presentación distócica. Recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional, vigoroso. Alta conjunta.

Consultó a las 72 horas de nacida por lesiones en piel caracterizadas por vesículas, siguiendo un trayecto lineal, topografiadas en miembro inferior derecho, localizadas en dorso de pie y tercio inferior de pierna. Las lesiones se extendieron a abdomen en áreas de flanco, fosa iliaca derecha y miembro superior derecho a nivel de cara interna de brazo. No presentó fiebre.

El examen físico al ingreso mostró lesiones vesiculosas con líquido seroso en zonas descritas, pápulas queratósicas en miembro inferior derecho (figura 1) y descamación fina en cuello y región occipital. El examen neurológico fue normal y el resto del examen físico no mostró alteraciones.

El diagnóstico al ingreso fue de probable infección por herpes simple.

Paraclínica al ingreso: destacamos glóbulos blancos 15.700 elementos/mm<sup>3</sup>, eosinófilos 1,4 x 10<sup>3</sup> elementos/mm<sup>3</sup> (N= 0,1-0,6), resto normal.

La detección del genoma de virus de la familia herpes por reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en sangre (herpes virus tipo 1 y 2, virus Epstein Barr (VEB); citomegalovirus; varicela zóster (VVZ); herpes humano tipo 6 (VHH 6)) fue negativa. El hemocultivo y el estudio bacteriológico de piel fueron también negativos.

Los diagnósticos diferenciales planteados fueron con otras enfermedades ampollares neonatales como lo son la mastocitosis y la *incontinentia pigmenti* (IP).

Se realizó interconsulta con dermatólogo pediátrico planteando el diagnóstico clínico de IP. Solicitando valoración de órganos que pueden ser afectados por dicha patología

En la evolución agregó lesiones tipo pápulas de aspecto queratósico y verrucoso, quedando zonas con lesiones lineales hiperpigmentadas (figura 2).

A los 6 meses de vida instaló signo-sintomatología neurológica: espasmos mixtos, con flexión de cuello y miembros superiores y extensión de miembros inferiores. Se realizó electroencefalograma (EEG) que mostró un trazado hipsarrítmico generalizado, compatible con síndrome de West. La resonancia nuclear magnética (RNM) no presentó alteraciones. El fondo de ojo fue normal.

Se inició tratamiento con vigabatrina con buena respuesta al llegar a la dosis de 75 mg/kg/día, que mantiene hasta el momento actual, con cese de los espasmos. A nivel de las cuatro esferas del desarrollo, motora, del lenguaje y social presenta un retraso para la edad; por lo que se encuentra actualmente en tratamiento de estimulación psicomotriz.

A nivel odontológico se constató pérdida de hueso en la rama del maxilar inferior, presentándose en la radiografía el germen del molar temporario sin hueso por encima.

Como en todo paciente que presenta dismorfias se solicitó estudio cromosómico a los efectos de descartar anomalías estructurales que involucren la región génica determinante de la afección (xq28), siendo su resultado normal 46 XX.

Se realiza diagnóstico clínico de incontinentia pigmenti; realizándose biopsia de piel de lesión hiperpigmentada (etapa 2-3) siendo compatible con éste. El estudio histopatológico informó las típicas alteraciones de esta enfermedad: epidermis ortoqueratósica, dermis con infiltrado linfomononuclear perivascular y melanófagos y acúmulos de eosinófilos (figu-



**Figura 1.** Fase verrucosa. Presencia de pápulas, de aspecto queratósico y verrucoso. (Se solicitó consentimiento firmado a la madre para la publicación fotográfica).



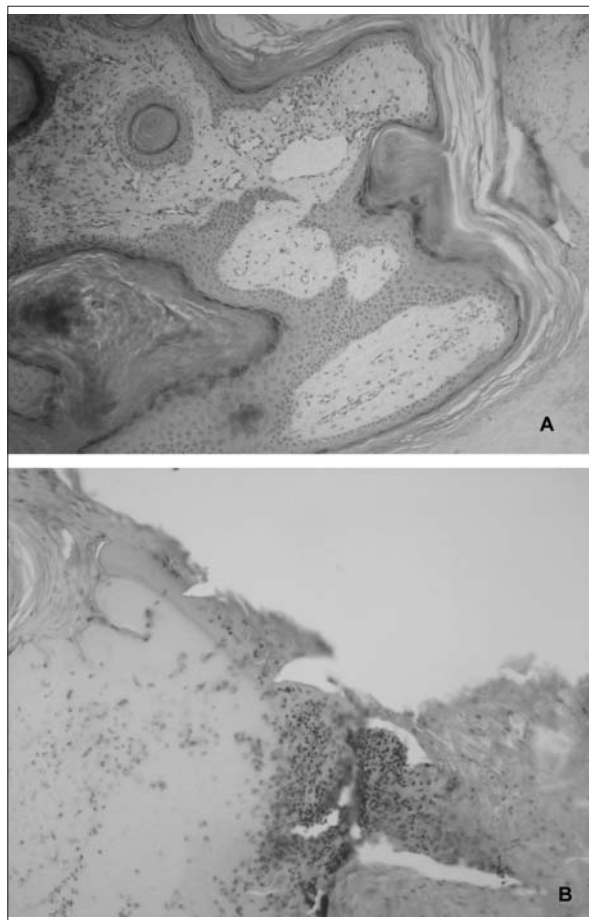
**Figura 2.** Fase de hiperpigmentación. Se observan líneas de pigmentación reticulada, que siguen las líneas de Blaschko, en tronco y en extremidades.

ra 3). Actualmente la paciente se encuentra bajo control y seguimiento de equipo multidisciplinario integrado por pediatra, dermatólogo pediatra, neuropsiquiatra y odontólogo.

## Comentarios

La incontinentia pigmenti es una enfermedad genética perteneciente al grupo de las genodermatosis descrita por Garrod en 1906 y posteriormente definida

por Bloch-Sulzberger en 1928<sup>(4)</sup>. A partir de entonces se le conoce como síndrome de Bloch-Sulzberger o IP tipo 2<sup>(5,6)</sup>. Es un raro trastorno multisistémico, cuya incidencia es de 1 cada 40.000 nacidos vivos<sup>(7)</sup>. Se transmite en forma dominante ligada al cromosoma X<sup>(8)</sup> y sólo la padecen las mujeres. Los varones, así como las mujeres que presentan el defecto en forma homocigota, son afectados severamente y mueren en el útero por tener el gen anormal en su único cromosoma X. La relación de afectados mujer/hombre es



**Figura 3.** Histopatología. A. Epidermis ortoqueratósica; dermis con infiltrado linfomononuclear perivascular y melanófagos. B. Acúmulos de eosinófilos

20:1. A pesar de lo mencionado anteriormente, se han reportado más de 60 varones afectados. Su sobrevivencia se explicaría por uno de los siguientes tres mecanismos:

1. Concomitancia con un cariotipo 47,XXY: correspondiente a síndrome de Klinefelter. Se estima que este mecanismo presenta el 7% de los varones afectados<sup>(9,10)</sup>.
2. Mosaicismo somático: niveles bajos de mosaicismo: 46,XY/47,XXY demostrado solamente mediante la realización de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) en interfase usando sondas X e Y<sup>(9,10)</sup>.
3. Mutaciones hipomórficas que producen una forma leve de la condición (por ejemplo duplicaciones de un tracto de 7-citocina en el exon 10 del gen NEMO)<sup>(9,10)</sup>.

Un hecho interesante, que ilustra la complejidad y solapamiento de las manifestaciones clínicas de las

genodermatosis que involucran vías de señalización celulares, lo constituye el hecho de que otra genodermatosis, como la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia, puede presentar mutaciones igualmente en el gen NEMO. De hecho, se han reportado varones con la coexistencia de elementos clínicos de ambas afecciones<sup>(3,11)</sup>.

La variabilidad fenotípica que se presenta en las mujeres afectadas puede ser explicada, en parte, por el llamado fenómeno de Lyon<sup>(12)</sup>. Éste se refiere a la inactivación en la embriogénesis temprana, que se produce al azar en uno de los cromosomas X. Como resultado, las células hijas de la que sufrió la inactivación también tendrán el mismo cromosoma X inactivado. Por lo tanto las pacientes constituyen verdaderos mosaicos, en lo que se refiere al silenciamiento de los cromosomas X. Existe una tendencia a que el X patológico sea el que más frecuentemente se inactive.

Las mutaciones en el gen responsable de la IP, llamado gen NEMO (Nuclear factor- $\kappa$ B Essential Modulator) se encuentra localizado a nivel del brazo largo del cromosoma X en la región 28 (Xq28)<sup>(13,14)</sup>. NEMO codifica la subunidad regulatoria del complejo I $\kappa$ B kinasa necesario para la activación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B). Dicho factor tiene, por un lado, la función de proteger a la célula contra la apoptosis (muerte celular programada)<sup>(1,3)</sup> y, por otro lado, a través de diferentes pasos intracelulares, el NF $\kappa$ B penetra al núcleo celular y activa la transcripción de numerosos genes “blanco o diana” relacionados con el sistema inmune y la morfogénesis de la piel y el esqueleto. El 80% de los casos de IP son causados por mutaciones que implican una “pérdida de función” del gen NEMO (sobre todo las deleciones de los exones 4-10)<sup>(15-17)</sup>.

La mutación genera una proteína NEMO severamente truncada que deja a las células susceptibles a señales proapoptóticas, activadas durante la embriogénesis<sup>(18)</sup> que son la causa de las manifestaciones clínicas de la IP. que describiremos a continuación.

En piel se producen manifestaciones a lo largo de las líneas de Blaschko<sup>(2-4)</sup>, que representan las rutas de migración de células embrionarias (figura 4).

El diagnóstico se realiza clínicamente sobre la base de una historia secuencial de lesiones cutáneas y sus características. Landy y Donnai (1993) han recomendado los criterios de diagnóstico<sup>(20)</sup>.

Al menos uno de los principales criterios es necesario para un diagnóstico.

Los criterios mayores son: erupción cutánea típica neonatal e hiperpigmentación, lesiones cutáneas lineales o atróficas y familiar de primer grado

afectado. Los criterios menores son: participación odontológica, alteración de faneras y enfermedad retiniana. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios no se ha determinado, y su correlación con los hallazgos moleculares más recientes no ha sido comprobada todavía. Sin embargo, todavía pueden ofrecer una valiosa orientación a los médicos. La valoración con la lámpara de Wood puede ser útil en niños mayores para hacer más evidente las anomalías de la pigmentación <sup>(1)</sup>.

Otras de las características diagnósticas son la presencia de eosinofilia <sup>(1,2,15)</sup> y el estudio histológico de biopsia de piel que proporciona la confirmación diagnóstica <sup>(2)</sup>.

#### Etapas evolutivas con su correlación histopatológica <sup>(2-4)</sup>

*Etapa 1:* fase vesicular, con vesículas lineales, pústulas, ampollas y eritema en las líneas de Blaschko. Se presenta al nacer y las lesiones pueden reaparecer durante la niñez con enfermedades febriles.

Se observan vesículas epidérmicas y espongiosis con eosinófilos. Entre las vesículas se ven células disqueratósicas diseminadas con remolinos de células escamosas con queratinización central.

*Etapa 2:* fase verrucosa, con verrugas, pápulas queratolíticas y placas. Aparece entre la 2ª y 8ª semana de vida.

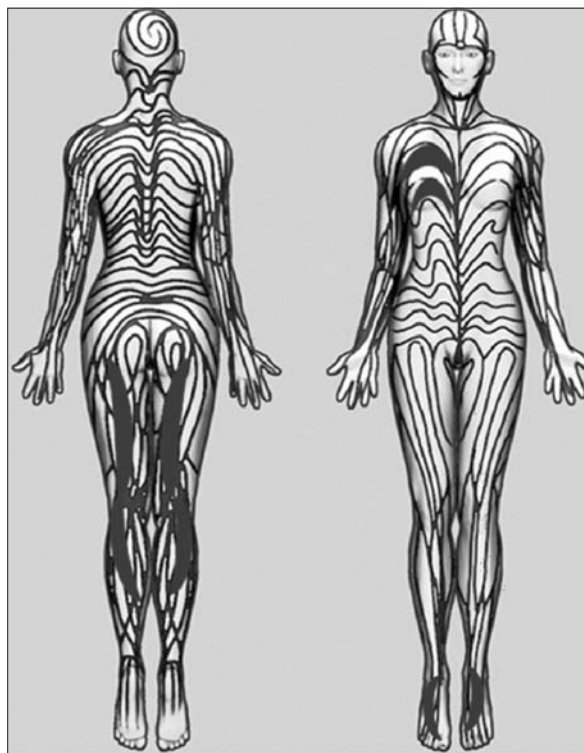
*Etapa 3:* fase de hiperpigmentación macular a lo largo de las líneas de Blaschko, incluyendo pezones, axila e ingle. Se produce entre la 12ª y 40ª semana de vida.

Se observa acantosis, papilomatosis irregular e hiperqueratosis, con células disqueratósicas dispersas y remolinos escamosos, dilución de pigmento, alteraciones vacuolares y degeneración de la capa basal. El infiltrado inflamatorio leve con melanina dentro del melanófago en dermis papilar (“incontinentia pigmentaria”), se ve en la segunda y tercera etapa de la enfermedad.

*Etapa 4:* fase hipopigmentada y de atrofia o con atrofia cutánea, presente desde la infancia hasta la edad adulta.

Hay atrofia epidérmica con disminución de melanocitos. En la dermis superficial se describen cuerpos redondos de material amorfo coloide.

A nivel de faneras se puede observar onicodistrofia, displasia y tumores queratósicos periungueales. El pelo es fino y escaso y hay alopecia en el 40% de los casos <sup>(1)</sup>. Por el contrario también puede observarse un



**Figura 4.** Esquema de líneas de Blaschko, representación del paciente.

cabello lanoso, grueso y seco, así como implantación en “parches” de cabello y zonas de alopecia.

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).

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 <sup>(21-22)</sup>. Más del 90% de los pacientes tiene una visión normal. En nuestro paciente hasta el momento no se objetivaron alteraciones en el fondo de ojo.

Las alteraciones odontológicas (presentes en el 65%-80% de los casos) <sup>(1,23)</sup>, son retraso en la erupción dentaria, caries, anodontia parcial, hipodontia, 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.



A nivel del sistema nervioso central (SNC) la mayoría de los pacientes no presenta patología, según algunos autores<sup>(24)</sup>. Otros autores plantean afectación del SNC en un porcentaje algo menor al 50%<sup>(25)</sup>. En los pacientes afectados los problemas suelen aparecer ya en el primer año de vida<sup>(24)</sup>.

Se puede observar microcefalia, retraso mental, retraso en el desarrollo, espasticidad, convulsiones, ataxia, encefalopatía, hiperactividad y accidentes cerebrovasculares.

La IP ocupa el tercer lugar dentro de los trastornos neurocutáneos como forma de presentación clínica de crisis epilépticas y de hipsarritmia como fenotipo eléctrico. El primero corresponde a la esclerosis tuberosa (20%) y en el segundo lugar a la neurofibromatosis tipo 1.

A nivel óseo las alteraciones se caracterizan por la presencia de hemivértebras, escoliosis, espina bífida, sindactilia, anomalías del oído, costillas extra y deformidades del cráneo. En nuestro caso existen alteraciones de la rama del maxilar.

Los diagnósticos diferenciales, a plantear en los casos de presentación neonatal, son el impétigo ampollar a *Staphylococcus aureus*, herpes neonatal, citomegalovirus, mastocitosis y epidermólisis ampollar hereditaria.

El estudio histopatológico de las lesiones de piel confirma el diagnóstico clínico.

El tratamiento se decide en función de las anomalías extracutáneas ya que las lesiones de piel son benignas. Las lesiones cutáneas son autorresolutivas y su tratamiento puede ser sintomático<sup>(26)</sup>.

Se describe el uso de retinoides tópicos al 0,05% para las lesiones verrucosas con buenos resultados<sup>(27)</sup>, así como el uso de corticoides tópicos y emolientes<sup>(28)</sup>.

El equipo multidisciplinario comprende a varios especialistas de los cuales se destaca el oftalmólogo, ya que se requiere una estrecha vigilancia oftalmológica para los primeros años de vida por sus posibles complicaciones mencionadas. Los expertos sugieren: control mensual desde el nacimiento hasta los 4 meses, trimestral hasta el año, semestral hasta los 3 años y luego controles anuales<sup>(11)</sup>.

Los tratamientos oftalmológicos pueden incluir: fotocoagulación para la proliferación fibrovascular, cirugía vítreoretiniana para desprendimientos de retina. La atención por odontólogo que se realizará periódicamente para detectar complicaciones, con revisiones orales.

En la evolución frente a la aparición de anomalías neurológicas, se hará la interconsulta con el

neuropediatra para optimizar conductas y mejorar su calidad de vida.

## Conclusión

La incontinentia pigmenti es una enfermedad genética rara, destacando la importancia del reconocimiento temprano en la etapa neonatal, ya que se presenta como otras enfermedades vésico-ampollares potencialmente graves. Es de crucial importancia el asesoramiento genético a los progenitores sobre el riesgo de transmisión a su futura descendencia, así como el seguimiento multidisciplinario a largo plazo. También es esencial el soporte profesional y la contención a la familia por parte del pediatra.

## Agradecimientos

A la Dra. Carmen Machado, dermatóloga y anatomopatóloga del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, quien nos proporcionó las imágenes de las biopsias de piel.

## Referencias bibliográficas

1. **Gibbs N, Makkar H.** Trastornos con hiperpigmentación y de los melanocitos. En: Eichenfield L, Frieden I, Esterly N. Dermatología neonatal. 2 ed. Barcelona: Elsevier; 2009: 403-5.
2. **Morelli J.** Lesiones hiperpigmentadas. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2009: 2681-2.
3. **Moss C.** Mosaicismo y lesiones lineales. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatología. Barcelona: Elsevier; 2004: 873-5.
4. **Lapeere H, Boone B, De Schepper S, Verhaeghe E, Ongena K, Van Gell N, et al.** Hipomelanosis e hipermelanosis. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, et al. Fitzpatrick dermatología en medicina General. 7 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2009: 631.
5. **Castroviejo P.** Trastornos Neurocutáneos. Neurol Pediatr 2000; 21: 383-406.
6. **Alonso P, Castrillo S, Álvarez P.** Incontinentia pigmenti. Presentación neonatal. Bol Pediatr 2006; 46: 46-50.
7. **Buinauskienė J, Buinauskaitė E, Valiukevicienė S.** Incontinentia pigmenti in neonates. Medicina (Kaunas) 2005; 41(6): 496-9.
8. **Happle R.** A fresh look at incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 2003; 139(9): 1206-8.
9. **Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, et al.** Incontinentia pigmenti in male patients. J Am Acad Dermatol 2006; 55(2): 251-5.
10. **Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al.** 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: 1210-7.
11. **Scheuerle A, Nelson D.** Incontinentia Pigmenti

- [Bloch-Sulzberger Syndrome] In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2008. Obtenido de: <http://ncbi.nlm.nih.gov> [consulta: 4 mar 2009].
12. **Fernández M, Samela P, Buján M, Merediz J, Pierini A.** Recién nacido con lesiones vesicoampollares lineales. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(1): e5-e8.
  13. **Castroviejo P, Pascual P, Velásquez R, Martínez V.** Incontinentia pigmenti: Clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. *Neurologia* 2006; 21: 239-48.
  14. **Roca N, Baquero F, García M, Guerrero Vázquez J, Guerrero Fernández J, Vicente M, et al.** Incontinentia pigmenti. Manifestaciones iniciales y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(1): 9-12.
  15. **Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel D, Smahi A, Touil Y, et al.** Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003; 139(9): 1163-70.
  16. **Courtois G, Smahi A.** NF- $\kappa$ B related genetic diseases. *Cell Death Differ* 2006; 13 (5): 843-51.
  17. **Fusco F, Fimiani G, Tadini G, Michele D, Ursini MV.** Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 264-7.
  18. **Berlin A, Paller A, Chan L.** Incontinentia pigmenti: A review and update on molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(2): 169-87.
  19. **Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A, et al.** A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001; 10(19): 2171-9.
  20. **Landy SJ, Donnai D.** Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome). *J Med Genet* 1993; 30(1): 53-9.
  21. **Mayer E, Shuttleworth G, Greenhalgh K, Sansom J, Grey R, Kenwrick S.** Novel corneal features in two males with incontinentia pigmenti. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(5): 554-6.
  22. **Holmstrom G, Thoren K.** Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(3): 348-53.
  23. **Goldberg M, Custis P.** Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti. 1993; 100(11): 1645-54.
  24. **Bejarano N, Ortiz M, Cordero J.** Incontinentia Pigmenti. *Vox Paediatrica* 2007; 15(2): 28-9.
  25. **Campos Castelló J, Lacasa M, Fernandez Mayoralas D.** Enfermedades Neurocutáneas. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E. *Neurología pediátrica*. 3 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2007: 404-26.
  26. **Fenichel GM.** Trastornos paroxísticos epilépticos. En: *Neurología pediátrica clínica: un enfoque por signos y síntomas*. 5 ed. Barcelona: Elsevier, 2006: 10-22.
  27. **Mica G, Guitart J, Bene-Bais MA, Salomon LM.** Genodermatoses. In: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995: 271.
  28. **Pearlman J, Griego R, Friedman J.** An unusual presentation of incontinentia pigmenti in a 4-month-old girl. *Pediatr Dermatol* 1996; 13(1): 47-50.

**Correspondencia:** Dra. Tamy Matelzonas  
Benito Blanco 870 Apto 301. Montevideo, Uruguay  
Correo electrónico: [tamiela@adinet.com.uy](mailto:tamiela@adinet.com.uy)

---

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN  
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS  
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A  
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**

---