

## Incontinencia pigmenti (IP2): Informe de un caso familiar con varones afectados. Revisión de la literatura

### *Incontinentia pigmenti (IP2): Familiar case report with affected men. Literature review*

María de la Luz Arenas Sordo <sup>(1)</sup>, Bárbara Vallejo Vega <sup>(2)</sup>, Edgar Hernández Zamora <sup>(3)</sup>, Arturo Gálvez Rosas <sup>(4)</sup>, Luis Alberto Montoya Pérez <sup>(5)</sup>

(1) Médica Especialista del Servicio de Genética, CNR SS. México DF

(2) Cirujana dentista. Dpto. de Patología Oral, Facultad de Odontología, UNAM

(3) Maestro en Ciencias del Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Genética, CNR SS. México DF

(4) Químico Farmacéutico Biólogo del Laboratorio de Citogenética, Servicio de Genética, CNR SS. México DF

(5) Pasante Cirujano dentista en Servicio Social. Dpto. de Patología Oral, Facultad de Odontología, UNAM

#### Correspondencia / Address:

Centro Nacional de Rehabilitación S.S.

Servicio de Genética (Torre de Investigación tercer piso).

Calzada México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe.

Delegación Tlalpan, C.P. 14389, México D.F.

Tel. (00)(52)(55) 59 99 10 00 ext. 19402

Fax: 56 45 56 03

E-mail: marenas@cnr.gob.mx

Recibido / Received: 22-12-2004 Aceptado / Accepted: 20-05-2005

#### Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed  
-EMBASE, Excerpta Medica  
-Índice Médico Español  
-IBECS

Arenas-Sordo ML, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA. Incontinentia pigmenti (IP2): Familiar case report with affected men. Literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10 Suppl2:E122-9.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

## RESUMEN

La Incontinencia Pigmenti (IP2) es una genodermatosis descrita por Garrod y definida por Bloch, Sulzberger, Siemens y Bardach en 1920. Es un desorden ectodérmico que afecta piel, dientes, ojos y al sistema nervioso. El nombre de IP2 describe la característica histológica de la incontinencia del pigmento melánico de los melanocitos en la capa basal de la epidermis, y su consecuente presencia en la dermis superficial. El patrón de herencia clásico es dominante ligado al X, letal para el varón, sin embargo se refiere heterogeneidad genética.

**Caso clínico.** La paciente tenía 4 años 5 meses de edad cuando fue llevada a consulta de primera vez. A la exploración física presenta cabello delgado y escaso, cara ovalada, cejas y pestañas escasas, nariz de puente alto, delgada (de perico), protrusión labial, los cuatro dientes centrales con corona cónica y retraso en la erupción de los demás dientes, estrabismo del ojo derecho, hipoacusia, defectos del lenguaje y una dermatosis que afectaba tronco anterior y posterior, piernas, pies, glúteos y cara, constituida por presencia de ampollas, lesiones verrucosas y lesiones hiperpigmentadas en un patrón lineal.

A la exploración física del padre se pueden observar máculas hipopigmentadas en piernas derecha e izquierda en la zona posterior. Los exámenes intraorales y radiográficos de ambos mostraron alteraciones diversas. Los cariotipos de sangre periférica de ambos fueron normales.

**Discusión.** En el presente caso notamos que el padre presenta la IP2 sin tener X supernumerarias y con antecedente de que su madre también padece algo semejante. Puede considerarse que se trata de herencia autosómica dominante o de una mutación

## ABSTRACT

Incontinentia pigmenti is a genodermatosis described by Garrod and in 1920 by Bloch, Sulzberger, Siemens y Bardach.

It is an ectodermic disorder that affects skin, teeth, eyes and may also have neurological problems.

The IP2 name describes the histological characteristics, the incontinence of melanin into the melanocytes cells in the epidermal basal layer and its presence in superficial dermis.

IP2 is an x-linked dominant condition but genetic heterogeneity may exist.

**Case report.** The patient was 4 yrs 5 months old when she came for the first time. In a physical exploration she presented sparse and thin hair, eyelashes and eyebrows, beaked nose, labial protrusion, the four central teeth have a conic crown and there was also a delayed eruption of other teeth, right eye strabismus, hipoacusia, language defects and a trunk, legs, feet, and face dermatosis characterized by grouped vesicles, hyperkeratotic and warty lesions and brownish-gray lesions in a lineal pattern.

The patient's father had hypopigmented lesions in the posterior regions of both legs. The oral clinical and radiographic exams showed diverse anomalies. Both the patient's and the father's chromosomal studies were normal.

**Discussion.** In the present case we can see that the father has IP2 without supernumeraries X, with the antecedent that his mother had something similar. It is possible that the inheritance was autosomic dominant or it is a different mutation of NEMO (NF-kappa-B essential modulator) gene to a classical one, which was found in some affected men. It is necessary to carry out a molecular study of these patients.

diferente del gen NEMO (NF-kappa-B essential modulator), a la descrita clásicamente, que ha sido encontrada en algunos varones afectados. En esta familia por referencia se mencionan otros varones afectados sin embargo, es necesario realizar el estudio molecular de estos pacientes.

**Palabras clave:** Dominante ligado al X, gen NEMO, genodermatosis, incontinenia pigmenti, IP2, síndrome de Bloch Sulzberger, varones afectados.

## INTRODUCCION

La Incontinencia Pigmenti (IP2) también llamada Síndrome de Bloch Sulzberger, melanoblastosis cutis linearis sistémica, melanosis coria degenerativa y enfermedad de Asboe Hansen es una genodermatosis rara descrita por Garrod y definida por Bloch, Sulzberger, Siemens y Bardach durante la década de 1920. (1-4) Es un desorden neuroectodérmico que afecta piel, dientes, ojos y al sistema nervioso. (1,3-5) Se trata de un padecimiento dominante ligado al X (Xq28), letal en varones (6). El nombre de IP2 describe la característica histológica, no patognomónica, de la incontinenia del pigmento melánico de los melanocitos de la capa basal de la epidermis y su consecuente presencia en la dermis superficial que es la etapa final de esta dermatosis. (1) Aun cuando se han informado más de 700 casos en la literatura, la prevalencia de la IP2 es desconocida. En la revisión de Carney (1976) de 653 casos, 593 eran mujeres y 16 varones, lo cual nos habla de una razón mujer-hombre de 37:1. (5,7-8)

Los estudios genéticos han demostrado la transmisión dominante ligada al X letal en varones, basándose en que la relación mujer-hombre es muy elevado y la transmisión es mujer a mujer.

La supervivencia de los hombres afectados se atribuye a: a) la presencia de un cromosoma X supernumerario (Síndrome de Klinefelter o variante), b) mosaicismo somático por mutación de una sola cromátide; c) alelos hipomórficos con menos mutaciones deletéreas; d) probable heterogeneidad genética. (7-10)

La mutación más común en IP2 es un rearrreglo génico resultante de la delección de los exones 4 al 10 del gen NEMO (NF-kappa-B essential modulator). Este rearrreglo que ocurre principalmente durante la meiosis paterna, causa el 80% de las neomutaciones. (7-11) La función de este gen NEMO, de 23 kb y que contiene 10 exones, es permitir a las células responder a las señales externas, como las de los factores de crecimiento. (11,12)

Las manifestaciones clínicas de la IP2 varían considerablemente, aún en miembros de la misma familia. (11,12)

Los hallazgos en la piel generalmente son los primeros en manifestarse e incluso son considerados como un criterio mayor para el diagnóstico de la enfermedad. (Tabla 1)(2,12-14) La manifestación más frecuente en el pelo es la alopecia del vértex que ocurre en el 38 a 50% de los pacientes. (5,7) En 7 a 40% de los pacientes las uñas están afectadas. Pueden compartir características con la displasia ectodérmica ligada al X(1,5,7,13,15-18). Todas las manifestaciones cutáneas pueden verse modificadas a lo largo de la vida, incluso las lesiones hiperpigmentadas y los tumores pueden desaparecer.

Las manifestaciones dentales son las más frecuentes después de las dermatológicas. El 80% de los pacientes las presenta y el

**Key words:** X-linked dominant, NEMO gene, genodermatosis, incontinenia pigmenti, IP2, Bloch Sulzberger syndrome, affected men.

## INTRODUCTION

The Incontinentia pigmenti syndrome (IP2), also called Bloch Sulzberger syndrome, systemic melanoblastosis cutis linearis, degenerative melanosis coria and Asboe Hansen disease is a rare genodermatosis first described by Garrod and after in the 1920's, by Bloch, Sulzberger, Siemens y Bardach. (1-4) It is a neuroectodermic disorder that affects skin, teeth, eyes and the nervous system. (1,3-5) It is an X-linked dominant condition, lethal in males. The IP2 name describes the histological characteristics, the incontinenia of melanin of the melanocit cells in the epidermal basal layer and its presence in superficial dermis which is the final stage of the disease.(1)

Even though there are more than 700 reported cases, the prevalence of IP2 is unknown. In the Carney study (1976), from 653 cases, 593 were women and 16 men; this means that the woman-man rate is 37:1. (5,7-8)

Genetic studies have shown that the inheritance is X-linked dominant with men lethality because of the high woman-man rate and the woman to woman disease transmission.

Survival of affected men can be attributed to: a) An extra X chromosome (Klinefelter syndrome or variants), b) somatic mosaicism (one chromatide mutation) c) hypomorphic alleles with less deleterious mutations d) Genetic heterogeneity. (7-10)

The most common mutation in IP2 is a genic rearrangement, resulting from the 4 to 10 NEMO (NF-kappa-B essential modulator) gene deletion. This occurs mainly during paternal meiosis and causes 80% of the mutations. (7-11). The NEMO gene function, of 23 kb and 10 exons, is to allow the cells to answer the external signals as those from the growth factors.

The IP2 clinical characteristics differ a lot, even in the same family members.(11,12)

Skin findings are usually the first to appear and are considered a major characteristic for the disease diagnosis. (Table 1) (2,12-14). The most frequent clinical sign in the hair, is the alopecia of the vertex, that occurs in 38% to 50% of the patients. (5,7) In 7% to 40% of the patients the nails are affected. The disease shares some characteristics with the X-linked ectodermal dysplasia. (1,5,7,13,15-18) All the skin manifestations can be modified throughout the life course, even hyperpigmented lesions and tumors can disappear.

The dental characteristics are, after the dermatological ones, the most frequent. 80% of the patients have them and in 65% of the cases there are major anomalies.(5,7) These are very important because of their persistence throughout the patient's whole life. Both dentitions are affected. The most frequent alteration is the hypodontia, which affects up to 43% of the patients, then come the pegged or conically crowned teeth in 30%, delayed eruption in 18% and other less frequent anomalies as impacted teeth or fusions. There are also some cases reported with cleft lip and palate. (Tabla 2)(1,5,7,18-21)

Most of the patients have normal vision. The ophthalmologic lesions, when present, are very severe and in general are asso-

65% de los casos son anomalías mayores. (5,7) Estas manifestaciones son de gran importancia diagnóstica ya que persisten durante toda la vida, en comparación con las cutáneas. Ambas denticiones están afectadas. La presentación más frecuente es hipodoncia afectando al 43% de los pacientes, le siguen los dientes cónicos y en clavija 30%, erupción retardada en 18% de los casos y otras alteraciones menos frecuentes, tales como dientes impactados o fusiones. (19-20) Se han informado casos con labio fisurado y paladar hendido. (Tabla 2)(1,5,7,18-21)

ciated with a neurological disease. It is assume that the 35% of the patients will have one or more ophthalmologic problems. (23,24)

The central nervous system (CNS) IP2 clinical characteristics include spasms and convulsions in 13%, spastic paralysis in more than 11%, psychomotor delayed in 7.5% and microcephaly around 5% of the cases. (5,7, 25-30)

**Tabla 1.** Criterios propuestos para el diagnóstico de Incontinencia Pigmenti (IP2).

HISTORIA FAMILIAR	CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Sin evidencia de IP2 en un familiar femenino en primer grado	Dermatosis neonatal típica: eritema y vesículas con eosinofilia. Hiperpigmentación típica principalmente en el tronco, siguiendo las líneas de Blaschko. Lesiones lineales, atróficas y con ausencia de pelo.	Anomalías dentarias Alopecia Anomalías ungueales Anomalías de la retina. Dental anomalies Alopecia Nail anomalies Retinal anomalies
Evidencia de IP2 en un familiar femenino en primer grado.	Historia que sugiera o haya evidencia del rash típico. Hiperpigmentación. Lesiones lineales atróficas sin pelo. Alopecia del Vertex. Anomalías dentarias. Anomalías de la retina. Abortos múltiples de fetos masculinos.	

\*Se requiere un criterio mayor como mínimo en los casos donde no hay evidencia familiar. Los criterios menores apoyan el diagnóstico.

**Table 1.** Proposal criterion por Incontinentia Pigmenti (IP2) diagnosis.

FAMILY HISTORY	MAYOR CRITERION	MINOR CRITERION
Without evidence of feminine first grade familiar affected	Typical neonatal dermatosis: eritema and vesicles with eosinophilia. Typical hyperpigmentation in the trunk, following the Blaschko lines. Lineal, atrophic and without hair lesions.	Dental anomalies Alopecia Nail anomalies Retinal anomalies
Evidence of IP2 in a first grade feminine familiar.	History that suggest typical rash. Hyperpigmentation. Lineal, atrophic, without hair lesions. Alopecia of the vertex. Dental anomalies. Retinal anomalies. Multiples male fetus abortions.	

\*It is necessary one mayor criterion in non familiar cases. The minor criterion support the diagnosis.

**Tabla 2.** Anomalías dentales y faciales

Hipodoncia Erupción retardada Coronas en forma de clavija cónicas Cúspides supernumerarias Anomalías del esmalte Dientes retenidos Pérdida de la dimensión vertical Hipoplasia mandibular o maxilar Dentición mixta Labio fisurado y paladar hendido uni o bilateral Cejas y pestañas escasas Protrusión labial
--

**Table 2.** Dental and facial anomalies.

Hypodontia Retarded eruption Pegged or conical crowned teeth Supernumerary cusp Enamel anomalies Delayed eruption Vertical dimension reduced Mandible or maxilar hypoplasia Mixed dentition Unilateral or bilateral cleft lip and palate Sparse eyelashes and eyebrows Labial protrusion
---

**Tabla 3.** Diagnósticos Diferenciales de Incontinencia Pigmenti (IP2), dependiendo la etapa que se considere.

ETAPA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
1	Infeciosas: Impétigo ampolloso, herpes simples, varicela. Histiocitosis de Langerhans. Maltrato infantil. Trastornos inmunológicos: dermatitis herpetiforme, Epidermolisis ampollosa adquirida. Lupus eritematoso sistémico ampolloso, enfermedad IgA lineal ampollosa, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar. Epidermolisis ampollosa hereditaria. Mastocitosis ampollosa.
2	Verruga vulgar. Nevo epidérmico lineal. Liquen estriado.
3	Hipermelanosis lineal y espiral. Dermatopatía pigmentosa reticularis. Síndrome de Naegeli-Franceschetti- Jadassohn. Condrodisplasia punctata dominante ligada al X. Mosaicismo pigmentoso.
Varios	Síndrome de Goltz.

**Table 3.** *Diferencial diagnosis of Incontinentia Pigmenti (IP2), depending on the disease stage.*

STAGE	DIFERENCIAL DIAGNOSIS
1	<i>Infections diseases. impetigo bulloso, herpes simplex, varicella. Langerhans histiocytosis. Battered baby syndrome. Immunological diseases: herpetiform dermatitis, acquired epidermolysis bullosa. Systemic lupus erythematosus bulloso, IgA lineal bullosa disease, pemphigus bulloso, pemphigus vulgaris. Hereditary epidermolysis bullosa. Mastocytosis bullosa.</i>
2	<i>Verruca vulgaris. Lineal epidermis nevus. Striated liquen.</i>
3	<i>Looping and lineal hypermelanosis. Reticularis pigmentosum dermatopathy. Naegeli-Franceschetti- Jadassohn syndrome. X-linked dominant chondrodysplasia punctata Pigmentosum mosaicism.</i>
Miscellaneous	<i>Goltz syndrome</i>

La mayoría de los pacientes con IP2 tienen buena visión. Las manifestaciones oculares, cuando están presentes, son de las más severas y generalmente están asociadas con el daño neurológico. Se considera que el 35% de los pacientes presentará uno o más problemas oftalmológicos. (23,24)

Las manifestaciones clínicas de la IP2 en el SNC incluyen espasmos y convulsiones en 13%, parálisis espástica en más del 11%, retraso psicomotor en 7.5% y microcefalia en cerca del 5% de los casos. (5,7,25-30)

CASO CLINICO

Paciente de 4 años 5 meses cuando consultó por primera vez en el Servicio de Rehabilitación pediátrica, del que fue enviado a Genética para su valoración. Es originaria y residente de México D.F., producto de la primera gestación de una madre

CASE REPORT

Female patient who was 4 years 5 moths old when she came for the first time to the Pediatric Rehabilitation Department, then she was seen in the Genetics Department. She was born and lives in México City. She was born after a normal first pregnancy, from a 21 year old mother. In the family history they referred that the grandmother and the father had similar lesions (Figure 1). In a physical exploration she presented sparse and thin hair, eyelashes and eyebrows, beaked nose, labial protrusion, right eye strabismus (Figure 2a), hipoacusia, language defects; the four superior incisor teeth were conically crowned and there was delayed eruption of the other teeth (Figure 2b); a trunk, legs, feet, and face dermatosis characterized by grouped vesicles, hyperkeratotic and warty lesions and brownish-gray lesions in linear pattern. All these lesions were present since she was born. Now she presents hyperpigmented lesions in posterior

de 21 años con un embarazo normoevolutivo y parto eutócico. Dentro de los antecedentes heredo familiares se refiere que la abuela paterna y padre de la paciente presentaron lesiones semejantes (Figura 1).

trunk, abdomen, scalp, and face, but in her right leg and foot she still has grouped vesicles, hyperkeratotic and warty lesions and brownish-gray lesions. (Figure 2c)

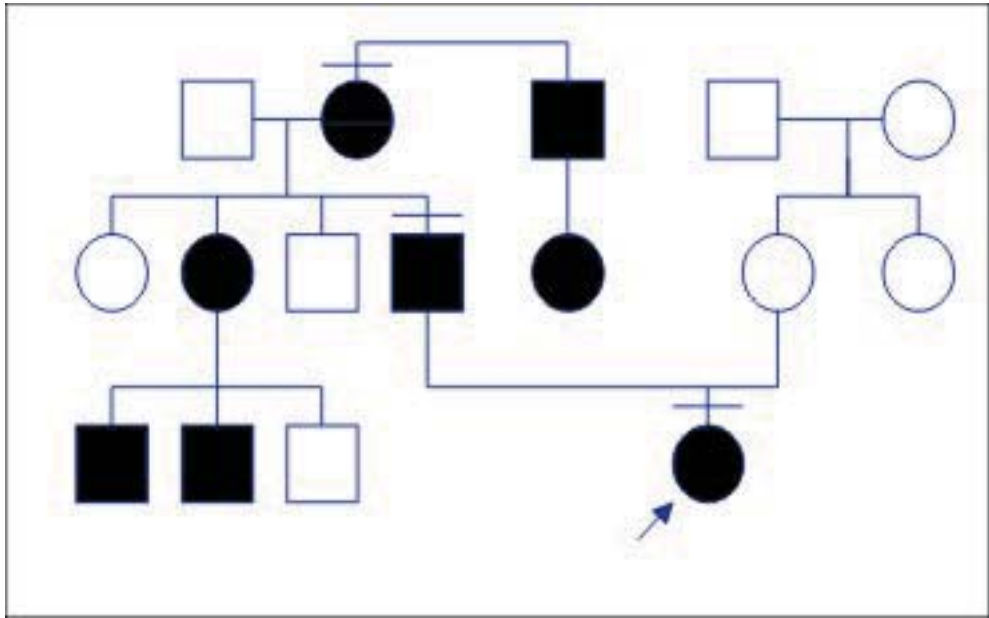


Fig. 1. Árbol genealógico.  
Pedigree

A la exploración física presentaba cabello delgado y escaso, cara ovalada, cejas y pestañas escasas, nariz de puente alto, delgada (de perico), protrusión labial, estrabismo del ojo derecho (Figura 2a), hipoacusia, defectos del lenguaje; los cuatro incisivos superiores con corona cónica y retraso en la erupción de los demás dientes (Figura 2b); una dermatosis que afectaba tronco anterior y posterior, piernas, pies, glúteos y cara (nariz y mentón), constituida por la presencia de vesículas, lesiones verrucosas y lesiones hiperpigmentadas en un patrón lineal. Estas lesiones estuvieron presentes desde el nacimiento. Actualmente presenta lesiones hiperpigmentadas en tronco posterior, abdomen, piel cabelluda, cara (nariz y mentón), glúteo, pero en la pierna y el pie derechos aun presenta ampollas, costras, lesiones verrucosas e hiperpigmentación. (Figura 2c)

El examen intraoral y radiográfico realizado en la primera consulta, reveló la presencia de:

631	16
DCA	AD
CBA	ABCDE
621	12346

A los 6 años de edad (Figura 2d):

631	16
DA	AD
CB	ABCDE
62	12346

The first intraoral and radiographic studies showed:

631	16
DCA	AD
CBA	ABCDE
621	12346

6 years old (Figure 2d):

631	16
DA	AD
CB	ABCDE
62	12346

She presents overjet.

In the father's physical exploration (Figure 3a) we found hypopigmented macules in the posterior regions of both legs. (Figures 3b y 3c) His intraoral and radiographyc studies showed (Figure 3d)

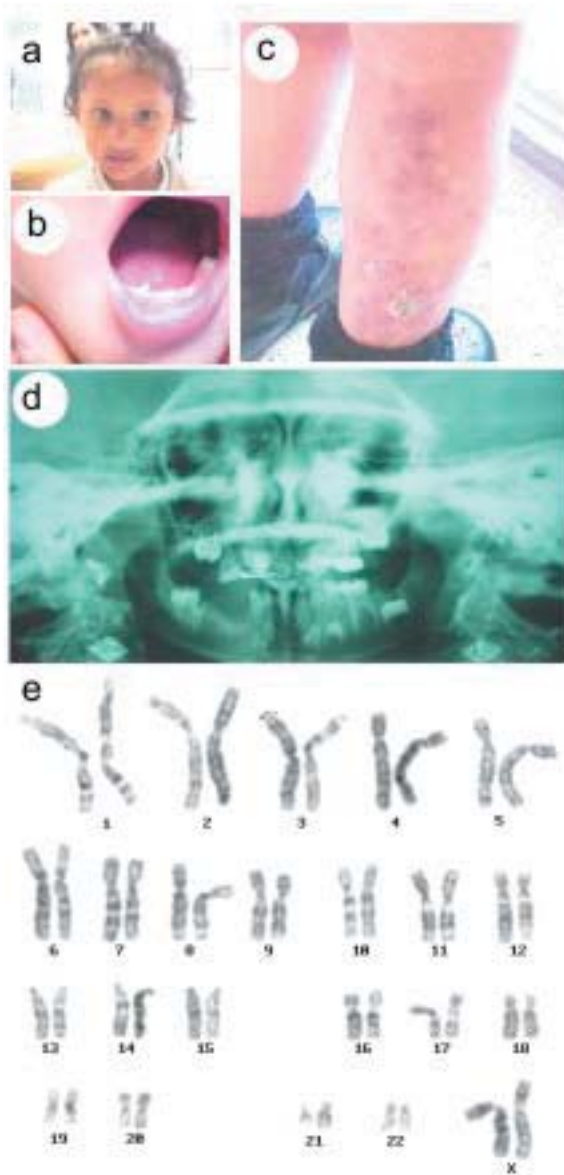
65431	13B57
5432*	A23457

The 23 tooth is conical and is in the place of B which never exfoliated, the same as the central inferior incisors. Chromosomal studies were done from periferical blood linfocytes, with GTG banding technique and they were normal: 46,XX the patient



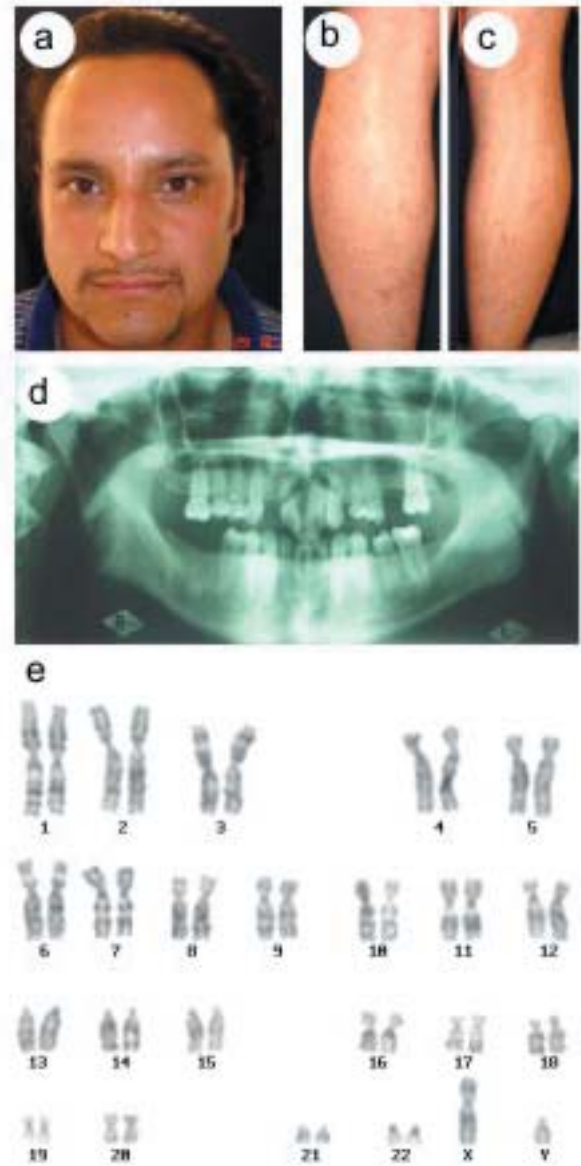
Presenta una sobre-mordida vertical (mordida profunda). A la exploración física del padre (Figura 3a) se pueden observar máculas hipopigmentadas en piernas derecha e izquierda en la zona posterior. (Figuras 3b y 3c).

(Figure 2e) and 46,XY the father. (Figure 3e)



**Fig. 2.** Paciente: a) cara, b) boca, c) pierna derecha, d) ortopantomografía, y e) cariotipo.

*Patient: a) face, b) mouth, c) right leg, d) panoramic radiograph, and e) chromosome study.*



**Fig. 3.** Padre: a) cara, b) pierna derecha, c) pierna izquierda, d) ortopantomografía y e) cariotipo.

*Father: a) face, b) right leg, c) left leg, d) panoramic radiograph and e) chromosome study.*

Su examen intraoral y radiográfico revelan (Figura 3d):

65431	13B57
5432 <sup>a</sup>	A23457

El diente 23 es de forma cónica y está invertido con el B que nunca se exfolió al igual que los centrales inferiores.

Se les realizó estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica con técnica de bandas GTG cuyas fórmulas cromosómicas fueron normales: 46,XX la menor (Figura 2e) y 46,XY el papá. (Figura 3e)

## DISCUSION

En este caso, la paciente presentaba lesiones en la mayoría de las diferentes etapas de la IP2 (vesículas, lesiones hiperqueratósicas y verrucosas, máculas café-grisáceas de distribución en remolinos o lineares y máculas hipopigmentadas y sin vello en la región posterior de las piernas) al momento del nacimiento, por lo que se confirma que es un padecimiento que puede iniciarse in útero como ha sido informado. (5)

El objetivo principal de este trabajo es recordar a la comunidad odontológica que la hipodoncia puede ser un hallazgo sin mayor implicación clínica como en la mayoría de los casos, pero también puede acompañar a algún síndrome o enfermedad, por lo que el examen minucioso en estos pacientes nos permitirá hacer un diagnóstico adecuado. (Tabla 3)(22,27-30) Es necesario el estudio interdisciplinario, ya que la paciente fue revisada en servicios diferentes y finalmente remitida al servicio de Odontología, sin embargo puede suceder que los pacientes acudan inicialmente al mismo.

Debido a que la IP2 es una enfermedad hereditaria, debe incluir una historia familiar detallada y un examen físico completo, y si no han sido estudiados en otros servicios, remitir a los pacientes al servicio de Genética, donde se realizarán los estudios complementarios y se impartirá el consejo genético.

Actualmente se carece de estudios que demuestren la acción del NFκB en las células progenitoras de los dientes; se supone una interacción de éste con los genes que regulan la histomorfodiferenciación y la erupción dental, por lo que se abre una extensa línea de investigación.

La IP2 suele no interferir con las habilidades y la longevidad, sin embargo las manifestaciones en el SNC son las que representan la mayor amenaza para la vida normal de un paciente y junto con las manifestaciones oftalmológicas pueden disminuir su calidad de vida.

En los casos aquí referidos en los que existen varones afectados que incluso han llevado vida normal y se han reproducido, como es el caso del padre de la paciente de nuestro estudio, debe pensarse, como posibilidades más probables, que se trate de una mutación intra-alélica, menos grave que la clásica delección, como es la mutación puntual en el exón 10, o que exista heterogeneidad genética. (31-32) Es necesario, por tanto, realizar estudio molecular de estos pacientes.

## DISCUSSION

In the present case, the patient had lesions in different IP2 stages (vesicles, hyperkeratotic warty lesions, brownish-gray macules in different patterns and pale, hairless depigmented lesions of the posterior calves) at her birth, which confirms that the disease can start in uterus, as others authors reported. (5)

The main objective of this paper is to remind the dental community that hypodontia can be a characteristic without clinical implications as it is in a great number of cases, but it can be a part of a more complicated disease. That means that it is necessary to examine the patients carefully to allow for a precise diagnosis (Table 3)(22, 27-30). It is very important to study the patients in an interdisciplinary way to treat them in a better manner. The IP2 is a hereditary disease, for this reason all the patients with it must have complete family and physical studies and to send them to other departments including the genetics one for genetic counseling. Presently there are no studies that show the function of the NFκB function primordium cells of the teeth, it could be an interaction between the NFκB and the genes that have regulatory functions in the hystomorphodiferentiation and the dental eruption; this means there are huge research possibilities.

The IP2 do not interfere with the life expectancy or in general with the patient skills, however the CNS lesions represent the great menace for the patient's normal life and together with ophthalmologic lesions can diminish the quality of life. In the cases here stated, men included, with a normal life and reproduction, as the father's patient, we have to think as a probability, that the patients have an intralelic mutation, less severe than the classical mutation, the 10 exon point mutation, or genetic heterogeneity could exist.(31,32) It is necessary, for these reasons, to carry out a molecular study of these patients.

**BIBLIOGRAFIA/REFERENCES**

1. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
2. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 2137-9
3. Niccoli-Filho WD, da Rocha JC, Di Nicolo R, Seraidarian PI. Incontinentia Pigmenti (Bloch Sulzberger síndrome): A case report. *J Clin Pediatr Dent* 1993;17:251-3.
4. Feregrino-Hernandez HE, Vega-Memije ME, Escobedo-Chavez E, Domínguez-Soto L, Ortega-Guzman S. Incontinentia pigmenti. Informe de dos casos familiares. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47:787-91.
5. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;112:535-42.
6. Smahi A, Hyden-Granskog C, Peterlin B, Vabres P, Heuertz S, Fulchignoni-Lataud MC, et al. The gene for the familial form of incontinentia pigmenti (IP2) maps to the distal part of Xq28. *Hum Mol Genet* 1994;3:273-8.
7. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 169-90.
8. Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *Am Acad Dermatol* 1994;31:852-7.
9. Gorski JL, Burright EN. The molecular genetics of incontinentia pigmenti. *Semin Dermatol* 1993;12:255-65.
10. Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet* 1998;77:201-18.
11. Wiklund DA, Weston WL. Incontinentia pigmenti. A four-generation study. *Arch Dermatol* 1980;116:701-3.
12. Harre J, Millikan LE. Linear and whorled pigmentation. *Int J Dermatol* 1994;33:529-37.
13. Cohen PR. Incontinentia pigmenti: clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cutis* 1994;54:161-6.
14. Vogt J, Matheson J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:454-6.
15. Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S, Moraillon I, Cavelier-Balloy B, Marx C, et al. Late, painful, subungueal hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1995;12:340-2.
16. Mascaro JM, Palou J, Vives P. Painful subungual keratotic tumors in incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:913-8.
17. Adeniran A, Townsend PL, Peachey RD. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) manifesting as painful periungual and subungual tumours. *J Hand Surg [Br]* 1993;18:667-9.
18. Simmons DA, Kegel MF, Scher RK, Hines YC. Subungueal tumors in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1986;122:1431-4.
19. Welburry TA, Welburry RR. Incontinentia pigmenti (Block Sulzberger syndrome): Report of a case. *J Dent Child* 1999;66:213-5.
20. Dominguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral* 2002;7:293-7.
21. Yell JA, Walshe M, Desai SN. Incontinentia pigmenti associated with bilateral cleft lip and palate. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:49-50.
22. Milam PE, Griffin TJ, Shapiro RD. A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:420-4.
23. Francois J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) and retinal changes. *Br J Ophthalmol* 1984;68:19-25.
24. McCrary JA 3rd, Smith JL. Conjunctival and retinal incontinentia pigmenti. *Arch Ophthalmol* 1968;79:417-22.
25. Roberts WM, Jenkins JJ, Moorhead EL 2nd, Douglass EC. Incontinentia pigmenti, a chromosomal instability syndrome, is associated with childhood malignancy. *Cancer* 1988;62:2370-2.
26. Mirowski GW, Caldemeyer KS. Incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:517-8.
27. Delaporte E, Janin A, Blondel V, Copin MC, Piette F, de Martinville B, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis versus incontinentia pigmenti: is pigmentary incontinence really a distinctive feature?. *Dermatology* 1996;192: 70-2.
28. Nagase T, Takanashi M, Takada H, Ohmori K. Extensive vesiculobullous eruption following limited ruby laser treatment for incontinentia pigmenti: a case report. *Australas J Dermatol* 1997;38:155-7.
29. Patel MR, Desai S. Subungual keratoacanthoma in the hand. *J Hand Surg [Am]* 1989;14:139-42.
30. Reed WB, Carter C, Cohen TM. Incontinentia Pigmenti. *Dermatologica* 1967;134:243-50.
31. Sefiani A, Sinnott D, Abel L, Szpiro-Tapia S, Heuertz S, Craig I, et al. Linkage studies do not confirm the cytogenetic location of incontinentia pigmenti on Xp11. *Hum Genet* 1988;80:282-6.
32. Mansour S, Woffendin H, Mitton S, Jeffery I, Jakins T, Kenwick S, et al. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet* 2001;99: 172-7.