

Mancha mongólica aberrante: un signo para pensar en mucopolisacaridosis

Mongolian aberrant spot: a sign to think about mucopolysaccharidosis

MAIER MARIANELA^a, VANELLA DIEGO SEBASTIÁN^b, LISANTI CAMILA^b, ARGÜELLES MARÍA CELESTE^c, SZLAGO MARINA^a, ARBERAS CLAUDIA^c

RESUMEN

La melanocitosis dérmica congénita, comúnmente llamada mancha mongólica, es la pigmentación de color azul grisácea oscura o azul verdoso que más frecuentemente encontramos en la piel de los recién nacidos y lactantes. Generalmente se localiza en la región lumbosacra o glútea. Su prevalencia varía según diferentes etnias.

Existen variantes de esta pigmentación debido a la presentación en áreas atípicas conocidas como "mancha mongólica aberrante", "persistente" y "generalizada". La importancia de éstas radica en que pueden estar asociadas a condiciones clínicas subyacentes, como ciertas enfermedades de depósito lisosomal. Se describe el caso de un paciente de 8 meses de edad que se deriva para estudio metabólico por presentar una mancha mongólica aberrante, al que se le diagnostica posteriormente una mucopolisacaridosis tipo II.

Palabras clave: Mancha mongólica, Errores innatos del metabolismo, Mucopolisacaridosis II.

ABSTRACT

The congenital dermal melanocytosis, commonly known as mongolian spot is the pigmentation of dark grayish blue or greenish blue that is most frequently found in the skin of newborns and infants. It is usually located in the lower lumbar, sacral or gluteal region.

The prevalence varies according to different ethnicities.

There are variants of this pigmentation due to the presentation in atypical areas known as "aberrant mongolian spot", "persistent" and "generalized". The importance of these atypical areas lies in the fact that they may be associated with underlying clinical conditions, such as certain lysosomal storage diseases. We describe the case of an 8-month-old infant who is referred for metabolic study due to an aberrant mongolian spot, which is subsequently diagnosed with a mucopolysaccharidosis II.

Keywords: Mongolian spot, Inborn metabolism error, Mucopolysaccharidosis II.

INTRODUCCIÓN

La mancha mongólica, también llamada melanocitosis dérmica congénita, es la lesión pigmentada encontrada más frecuentemente en recién nacidos. Típicamente aparece como una mácula azul-grisácea con bordes indefinidos, aunque también puede ser azul-verdosa o marrón. Suele aparecer en el nacimiento o durante las primeras semanas de vida. Aumenta en los 2 primeros años y después desaparece de modo gradual. Su frecuencia, similar en ambos sexos, varía entre los distintos grupos étnicos. La localización clásica es la región lumbosacra y glútea.^{1,2}

Se conoce como mancha mongólica aberrante cuando se presenta en áreas atípicas, como la espalda, los hombros, el cuero cabelludo o las extremidades.¹⁻³ Su importancia radica en que las formas aberrantes, persistentes o extensas pueden ser indicadoras de ciertas enfermedades y constituir un marcador temprano de errores innatos del metabolismo, como por ejemplo, las enfermedades lisosomales.⁴⁻⁶

a. Errores Congénitos del Metabolismo, HNRG.

b. Clínica pediátrica, HNRG.

c. Genética Médica, HNRG.

E-mail: marianela.maier@hotmail.com

Conflictos de intereses: ninguno que declarar.

Se describe un paciente de 8 meses de edad con una mancha mongólica aberrante, con diagnóstico posterior de Mucopolisacaridosis tipo II.

OBJETIVO

Describir que un signo pediátrico frecuente como la mancha mongólica, cuando es aberrante o muy extensa, puede estar asociada con trastornos sistémicos de almacenamiento lisosomal, como las mucopolisacaridosis.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 meses de edad, de sexo masculino, con controles de salud en consultorios de pediatría del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", es derivado para su estudio, al Consultorio de Errores Congénitos del Metabolismo por presentar mancha mongólica aberrante.

Antecedentes personales: primer hijo de padres no consanguíneos, sanos. Embarazo controlado, normal. Nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional. Cesárea por falta de progresión. Apgar 9/10. Pesquisa neonatal normal.

Se encuentra en tratamiento preventivo con budesonide desde los 6 meses de edad por múltiples episodios de infecciones respiratorias. Buen progreso pondoestatural.

Al examen físico presenta buen estado general. Peso, talla y PC en percentil 50-75. Vigil, reactivo,

conectado. Eucárdico, eupneico. Abdomen blando, depresible, indoloro. No se palpan visceromegalias. Facies con frente prominente, cejas horizontales y tupidas, pestañas largas, arqueadas. Puente nasal deprimido, con dorso corto. Cuello corto (*Figura 1*). Tórax ancho con mamilas hipertelóricas. Anillo umbilical amplio. Espalda con esbozo de giba dorso-lumbar. Mancha ocre aberrante en: dorso de ambos pies y ambos tercios inferiores, a predominio anteroexterno; rodilla y tercio distal del muslo izquierdo; región anteroexterna de ambas crestas ilíacas; glúteo y región sacra; región lumbar; ambos hombros y región de omóplatos, uniéndose en línea media; en ambos brazos, zona posteroexterna a mitad de húmero, en antebrazos y manos (*Figuras 2, 3 y 4*).

Con diagnóstico presuntivo de una enfermedad de almacenamiento lisosómico, entre ellas:

Figura 2. Mancha mongólica en glúteos y región lumbar y sacra



Figura 3. Mancha mongólica en región de cresta iliaca antero-externa izquierda



Figura 1. Facies con frente prominente, puente nasal deprimido, con dorso corto. Cuello corto



mucopolisacaridosis (MPS) tipo I, II, VI, la deficiencia de múltiples sulfatasas y gangliosidosis, se realizan los siguientes estudios complementarios: Radiografía de columna completa frente y perfil que muestra cifosis lumbar, con alteración del 1^{er} y 2^{do} cuerpo vertebral lumbar. Ecografía abdominal: Leve hepatoesplenomegalia. Ecografía renal: normal. Ecocardiograma que evidencia foramen oval permeable. Fondo de ojos: normal, alejando -este último estudio- el diagnóstico de gangliosidosis GMI y MPS tipo I.

Ante la sospecha diagnóstica de mucopolisacaridosis se solicita:

- Determinación de glicosaminoglicanos (GAGs) en orina -expresado como índice de excreción GAGs/creatinina- arrojando un resultado de 150,5 mg/mmol de creatinina (aumentado respecto al valor normal, que es de 12-28 mg/mmol/crea), con un patrón cualitativo de excreción anormal de dermatán y heparán-sulfato.
- Determinación de actividades enzimáticas en sangre que muestra un valor para la iduronato-2- sulfatasa de 0 micromol/l/h (para un valor normal de 57-149 micromol/l/h) lo que demuestra ausencia de su actividad. El resto de las enzimas con actividades conservadas.

Este perfil bioquímico -junto a las manifestaciones clínicas del paciente- confirma el diagnóstico presuntivo de Mucopolisacaridosis tipo II.

Para complementar el estudio se solicita aná-

lisis del gen de IDS, que muestra una delección c.1244_1247 del GACC en el exón 8. Esta mutación se considera patogénica para MPS tipo II.

El paciente ingresa al protocolo de Terapia de Reemplazo Enzimático.

DISCUSIÓN

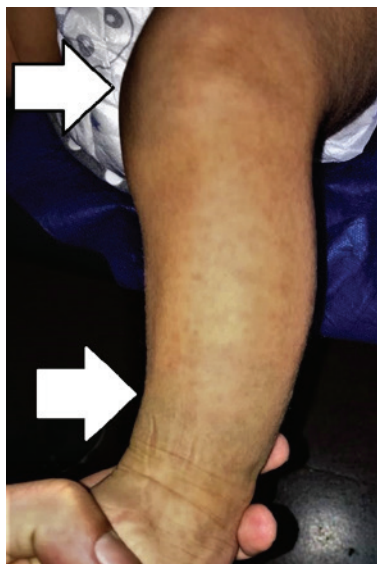
En la práctica pediátrica diaria es frecuente observar una pigmentación de color azul grisácea oscura en la piel de los recién nacidos y lactantes. Esta pigmentación, conocida como melanocitosis dérmica, entre las que se incluye la Mancha Mongólica, es causada por un mayor número y profundidad de los melanocitos ubicados en la dermis de la piel.⁷ Se ha planteado en su patogenia la hipótesis de un defecto en la embriogénesis, debido a una falla en la migración de los melanocitos para alcanzar la epidermis. Aunque la razón de por qué esto ocurre aún sigue siendo incierta.^{8,9} Son más preponderantes a la edad de un año y comienzan a retroceder a partir de entonces. Si bien la mayoría desaparecen macroscópicamente, histológicamente los melanocitos pueden persistir en la dermis.^{6,7}

La mancha mongólica presenta una mayor prevalencia en individuos de una etnia específica: es mucho mayor en niños de origen mongoloide (polinesios, indonesios y asiáticos orientales) y africanos, con menor prevalencia en caucásicos.^{8,10}

Generalmente se localizan en la región lumbosacra y glútea superior, pero atípicamente puede presentarse en otras partes del cuerpo. Respecto a esto, existen tres variantes principales de la mancha mongólica. Cuando permanece en la vida adulta se denomina mancha mongólica persistente (4% de orientales).^{11,12} Cuando se localiza fuera de la región lumbosacra recibe el nombre de mancha mongólica aberrante y cualquier localización es válida: glúteos, espalda, cara, cuello, manos, pies, etc. Y la tercera forma -menos habitual- es la mancha mongólica extensa o generalizada, que corresponde a formas que involucran grandes áreas, sobre todo de la región anterior y posterior del tronco y las extremidades.^{12,13}

La mayoría son marcas de nacimiento aisladas, no asociadas con otras malformaciones tisulares o a un trastorno sistémico subyacente. Sin embargo, hay casos en los que estas lesiones ocurren en asociación con un proceso sistémico más extendido.⁷ Referente a esto último, merece especial atención las formas extensas, aberrantes o persistentes, ya que una revisión retrospectiva

Figura 4. Mancha mongólica en región antero interna de rodilla izquierda y región anterior de tobillo y pie izquierdo





de la literatura muestra que las mismas pueden asociarse con errores congénitos del metabolismo, específicamente a enfermedades de almacenamiento lisosomal.^{4,5,8,14} Los trastornos que se encontraron más frecuentemente asociados son: la Enfermedad de Hurler (mucopolisacaridosis tipo I), seguida por la Gangliosidosis GM1. Además, se ha informado la asociación con el Síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis tipo II), la mucopolipidosis, la enfermedad de Niemann-Pick y la Mucopolisacaridosis. En estas condiciones, la hiperpigmentación es un signo de larga duración.

En el caso de nuestro paciente se trataba de una Mucopolisacaridosis tipo II o Síndrome de Hunter. Es un trastorno hereditario, con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma-X, que afecta a los hombres y en raras ocasiones a mujeres, caracterizado por la acumulación progresiva de los mucopolisacáridos heparán y dermatán-sulfato en diversos tejidos, debido a la deficiencia de la enzima iduronato 2-sulfatasa (IDS), aumentando también su excreción en orina.^{15,16}

El fenotipo es heterogéneo, tanto en el inicio como en su progresión, por lo que su espectro clínico es amplio y oscila entre dos extremos clásicamente reconocidos como forma rápidamente evolutiva, con regresión psicomotriz temprana y otra de lenta evolución.¹⁵

Estos niños parecen sanos al nacer, con síntomas iniciales que suelen aparecer entre los 18 meses y los 4 años de edad. Las manifestaciones incluyen: macrocefalia, el cabello se vuelve grueso, rasgos faciales toscos, cuello corto, tórax ancho. Hepatoesplenomegalia, hernia umbilical e inguinal. Aparecen cambios esqueléticos, con disostosis múltiple, limitación del movimiento articular con rigidez; a nivel respiratorio son frecuentes las infecciones del tracto respiratorio a edades tempranas, en particular rinitis recurrente, otitis media, respiración bucal, y luego apneas del sueño. Es frecuente la hipoacusia como también en ocasiones la discapacidad intelectual. Pueden presentar también trastornos cardíacos y ocasionalmente diarrea intratable. Los pacientes con formas de lenta evolución tienen inteligencia normal y un fenotipo más leve.^{15,17} Las manifestaciones cutáneas que clásicamente se han descrito en esta entidad incluyen: hipertrichosis, sinofris, lesiones papulares blanco marfil en empedrado en el área escapular (que han sido descritas como patognomónicas), y mancha mongólica aberrante,¹⁵⁻¹⁷ como presentaba nuestro paciente y que motivó su derivación

para estudio. A diferencia de las manchas mongólicas que se encuentran habitualmente en la población general, estas manchas son más extensas, persistentes y progresivas, y suelen comprometer -además de las localizaciones usuales- la cara anterior del abdomen y los miembros.^{1,18}

El diagnóstico se basa en signos clínicos, la detección de niveles elevados de dermatán y heparán sulfato en la orina, y se confirma por la demostración de la deficiencia enzimática -IDS- en muestras de sangre (leucocitos de sangre periférica). Además existen pruebas moleculares que se recomiendan para el asesoramiento genético, la detección de portadoras heterocigotas, correlacionar genotipo/fenotipo, diagnóstico molecular y eventual diagnóstico prenatal.^{15,17,19}

Nuestro paciente presentaba manifestaciones incipientes como la sinofris, el cuello corto, y un esbozo de cifosis lumbar. Fue la presencia de manchas mongólicas aberrantes, la que orientó a realizar las pruebas diagnósticas para enfermedades de depósito lisosomal (mucopolisacaridosis y otras).

Los diagnósticos diferenciales incluyen mucopolisacaridosis tipo 1, 6, 7; sialidosis tipo 2 mucopolipidosis tipo 2 y 3; y la deficiencia de múltiples sulfatasas que se descartaron con el resultado del estudio enzimático realizado, que demostró únicamente deficiencia de la enzima iduronato 2-sulfatasa.^{15,17,19}

Además del tratamiento sintomático, que requiere de un enfoque multidisciplinario, existen dos tratamientos específicos: el trasplante de células hematopoyéticas, y la terapia de reemplazo enzimático, que ha demostrado cierta efectividad ante los síntomas sistémicos, cambiando así la calidad de vida y el pronóstico del paciente especialmente si su inicio es temprano.¹⁵

CONCLUSIÓN

La presencia de manchas mongólicas aberrantes deben alertar al pediatra a sospechar enfermedades asociadas, tales como las mucopolisacaridosis. Su diagnóstico y tratamiento precoces posibilitan una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta D, Thappa D. Mongolian spots. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79(4): 469-78.
2. Valdés F, Ginarte M, Toribio J. Melanocytosis dérmicas. Actas Dermosifiliogr. 2001; 92 (9):379-88.
3. Monteagudo B, Suárez-Amor Ó, León-Muiños E, et

- al. Importancia de la mancha mongólica: síndromes asociados y diagnóstico diferencial. *Acta Pediatr Esp.* 2010; 68(7): 369-370.
4. Weissbluth M, Esterly N, Caro W. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots. *Br J Dermatol* 1981; 104 (2):195-200.
5. Ashrafi MR, Shabani R, Mohammadi M, et al. Extensive Mongolian spots: a clinical sign merits special attention. *Pediatr Neurol* 2006; 34 (2):143-5.
6. Divya G, Devinder MT. Mongolian spots: How important are they? *World J Clin Cases.* 2013; 1(8): 230-232.
7. Franceschini D, Dinulosa J. Dermal melanocytosis and associated disorders. *Curr Opin Pediatr* 2015, 27 (4):480-485.
8. Alimi Y, Wanaga J, Loukas M, et al. A comprehensive review of Mongolian spots with an update on atypical presentations. *Childs Nerv Syst* 2018; 34 (12): 2371-2376.
9. Marcoux DA, Durán-McKinster C, Baselga E, et al. Pigmentary abnormalities. En: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric dermatology*. 4th Edition. Mosby Elsevier. 2011: 707-709.
10. Cordova A. The Mongolian spot: A Study of Ethnic Differences and a Literature Review. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20 (11):714- 719.
11. Hidano A. Persistent mongolian spot in the adult. *Arch Dermatol.* 1971; 103: 680-1.
12. Stanford DG, Georgouras KE. Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Australas J Dermatol* 1996; 37 (1): 19-25.
13. Baykal C, Yilmaz Z, Sun GP, et al. The spectrum of benign dermal dendritic melanocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33 (6): 1029-1041.
14. Grant BP, Beard JS, de Castro F, et al. Extensive Mongolian spots in an infant with Hurler syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134 (1): 108-109.
15. Guelbert N, Amartino H, Arberas C. et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(2): 175-181.
16. Sapadin AN, Friedman IS. Extensive Mongolian spots associated with Hunter syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology.* *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (6): 1013-5.
17. Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis Type II, Hunter's Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12 Suppl 1: 107-13.
18. Luna, P. Genodermatosis. En: Larralde, M. Abad, M E, Luna, P. *Dermatología pediátrica*. Segunda edición, Buenos Aires, Journal, 2010: 127-128.
19. Suárez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Gómez Higuera JS et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87 (4): 295-304.

Texto recibido: 20 de febrero de 2020.

Aprobado: 27 de mayo de 2020.

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Forma de citar: Maier M, Vanella D, Lisanti C y col.

Mancha mongólica aberrante: un signo para pensar en mucopolisacaridosis. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2020;62 (278):154-158.