

# *Incontinentia pigmenti*. Artículo de revisión

## *Incontinentia pigmenti*: A review.

Ramiro Gómez Villa\*, Mariana de Anda Juárez\*, Antonio Plascencia Gómez\*, Gisela Reyes Martínez\*, Claudia Saéncz Corral\*, Marcia Káram\*\*, Roberto Arenas\*\*

\* Residente de primer año de Dermatología;

\*\*Dermatólogo Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA

### RESUMEN

*Incontinentia pigmenti* es una genodermatosis con manifestaciones clínicas características que afecta piel, ojos, sistema nervioso central y dientes. Las manifestaciones en piel se dividen en cuatro estadios: vesicular, verrugosa, hiperpigmentada y atrófica. Se presenta sobre todo en mujeres. Tiene un patrón de herencia dominante ligada al X. El gen afectado, NEMO, se ubica en el locus Xq28. Hasta el momento no existe tratamiento curativo: lo principal que se puede brindar son medidas de apoyo y tratamiento de los trastornos acompañantes. El pronóstico depende de la gravedad de las manifestaciones neurológicas. El avance en la biología molecular ha permitido una mejor comprensión de la enfermedad y la posibilidad de nuevas terapias.

**PALABRAS CLAVE:** *incontinentia pigmenti*, genodermatosis, gen NEMO

### ABSTRACT

*Incontinentia pigmenti* is an X-linked dominant genetic disorder with special clinical manifestations that affects skin, eyes, central nervous system and teeth. In the skin the disease has four clinical stages: vesicular, verrucous, hyperpigmented and atrophic. Women are usually affected. NEMO is the gen responsible for the disorder and has been located at Xq28 locus. There is not any definitive treatment and just support therapy is all we can offer. Prognosis is related with severity of the neurologic manifestations. The advance in molecular biology has contributed to the understanding of the disease and offers the possibility in the near future for the development of new therapies.

**KEYWORDS:** *incontinentia pigmenti*, NEMO, X-linked genetic disorder

### Introducción

*Incontinentia pigmenti* (IP) es una genodermatosis poco común descrita primero por Garrod (1906) y Barbdach (1925). Bloch (1926), Sulzberger (1928) y Siemens (1929) definieron después los criterios clínicos, por lo que también se denomina síndrome de Bloch-Sulzberger o de Bloch-Siemens.<sup>1,2</sup>

### Epidemiología

La incidencia aproximada es de 1 por cada 50 000 nacidos vivos.<sup>3</sup> No existen datos específicos sobre la prevalencia de la enfermedad, pero se ha informado en todas las razas, con predominio en pacientes blancos. Desde

1987 hasta 2006 se han reportado unos 700 casos. En una revisión de 1976, más de 55% de los pacientes tenía un antecedente familiar claro de la enfermedad;<sup>4</sup> se estima que puede ser mayor debido a la falta de pruebas genéticas en ese tiempo. Predomina en mujeres a razón de 40:1. Los casos en hombres son poco frecuentes: hasta 2007 se habían informado unos 60 casos.<sup>4-10</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las alteraciones son sobre todo en los niveles cutáneo, ocular, de sistema nervioso central y dental.<sup>1</sup> El espectro de la enfermedad varía desde leve hasta grave y afecta estructuras con origen embrionario ectodérmico.

### CORRESPONDENCIA

■ jetzabel7@yahoo.com.mx

Calzada de Tlalpan 4800, México, D.F., 14080. Teléfono/fax: 40-00-30-58

### 1. Manifestaciones cutáneas

En el nivel de la piel, la evolución se divide en cuatro estadios, cada uno con lesiones cutáneas características, aunque con frecuencia se superponen y coexisten, y no todos los pacientes desarrollan todos. Las lesiones suelen seguir las líneas de Blaschko. En todas las etapas, las áreas más afectadas son extremidades y tronco; cara y pliegues de flexión se afectan menos. Pocas veces se observa predominio unilateral de las lesiones, hallazgo más frecuente en varones.<sup>6-10</sup>

El primer estadio es el vesiculoso o inflamatorio, que se presenta desde el nacimiento o a los pocos días de vida; incluso puede presentarse *in utero*. Se caracteriza por eritema y lesiones vesículo-ampollosas, más frecuentemente se encuentran en tronco y extremidades; casi la totalidad de los pacientes pasa por este estadio, el cual se diagnostica en las primeras dos semanas de vida (90%) y el resto antes de los seis meses de edad (fotografía 1). Al secarse las ampollas quedan lesiones verrugosas o costrosas gruesas, de forma lineal, que pueden estar hiperpigmentadas, y constituyen el segundo estadio, o verrugoso (fotografía 2); este estadio se presenta en 80% de los pacientes y se manifiesta el primer mes de vida (20% a 30%) o hasta la edad adulta, en promedio, de la segunda a octava semanas de vida. Unas semanas después, las placas verrugosas van desapareciendo para dejar máculas reticuladas lineales, de color café pardo, lo cual constituye el tercer estadio, o hiperpigmentado (fotografía 3), diagnosticado desde el primer año de vida (50% de los casos) o en la edad adulta. Durante la infancia estas lesiones se desvanecen y dejan líneas atróficas, alopécicas e hipopigmentadas, sin anexos; al principio pueden ser hiperpigmentadas (fotografía 4). Este cuarto estadio (atrófico o hipopigmentado) se presenta sólo en 30% de los pacientes, y suele aparecer durante el primer año de vida (40%), o en la infancia y la edad adulta.<sup>1,4,9,10</sup>

### 2. Manifestaciones extracutáneas

Se reportan hasta en 80%, pero la cifra varía en diferentes series y son menos frecuentes en las series de varones (quizá debido al mosaicismo).<sup>3-8</sup> Las más frecuentes son dentales, de pelo y uñas, oftálmicas y neurológicas.<sup>3-7</sup>

- a) Dentales: Son las manifestaciones extracutáneas más frecuentes, pues se presentan de 65% a 80%, y en 65% pueden ser mayores.<sup>11</sup> Las principales son anodoncia parcial o hipodoncia (43%), dientes cónicos (30%), erupción retardada (18%), dientes impactados y alteraciones del esmalte.<sup>11,12</sup>
- b) Pelo: Se presentan hasta en 50%.<sup>1</sup> Las más frecuentes son alopecia del vertex (28% a 50% de los pacientes), en



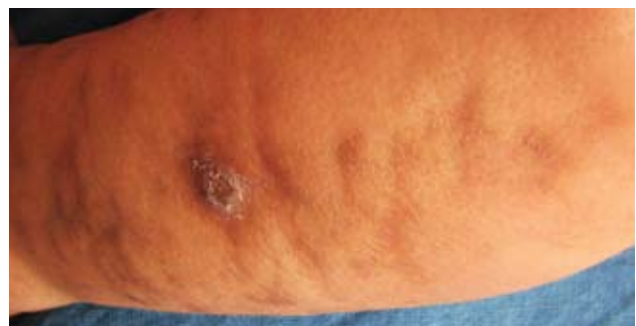
Fotografía 1. Estadio vesiculoso.



Fotografía 2. Placas verrugosas e hiperpigmentación.



Fotografía 3. Estadio hiperpigmentado.



Fotografía 4. Atrofia cutánea con placa verrugosa e hiperpigmentación.

parches o en espiral; pueden presentarse en la misma zona donde hubo lesiones vesiculares, y se considera que puede ser secundaria a necrosis alternante por mosaicismo o a cicatrización propia de las lesiones siguiendo las líneas de Blaschko.<sup>1,13</sup> Otros hallazgos son cabello escaso, delgado y opaco. Parece que las características del pelo en la infancia no predicen las de la edad adulta.

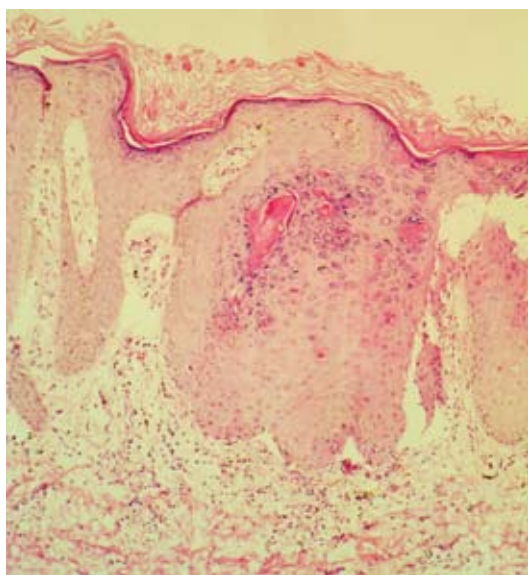
- c) Neurológicas: Se presentan de 30% a 50%.<sup>4,9,10</sup> Las más frecuentes son crisis convulsivas (25% a 77%), retraso del desarrollo psicomotriz (25% a 54%), hemiplejía, microcefalia, ataxia cerebelosa y encefalitis. Se informó un caso con crisis convulsivas que murió por necrosis cerebral extensa y hemorragia intracraneal. Las alteraciones neurológicas correlacionan con la gravedad de las lesiones en piel y en especial con las de piel cabelluda; incluso una serie reporta que todas las pacientes con lesiones en piel cabelluda tuvieron alguna alteración neurológica.<sup>9,14</sup> En estudios de imagen, los principales hallazgos son porencefalia, hipoplasia del cuerpo calloso y atrofia corticosubcortical, con mayor atrofia en el nivel de la sustancia blanca. En 2006, Pascual-Castroviejo y colaboradores<sup>14</sup> encontraron que los pacientes sin alteraciones clínicas tampoco presentaban alteraciones en la imagen por resonancia magnética. Se postula que el origen del daño neural puede ser por obstrucción de la microvasculatura durante el desarrollo *in utero*, aunque desde hace poco se considera más probable que sea por inflamación y necrosis tisular.<sup>14</sup>
- d) Oftálmicas: De 35% a 77% tiene algún trastorno de

este tipo. Los más comunes son en la retina (hasta 60%), como desprendimiento, anomalías en la vasculatura, sobre todo periférica, neovascularización prerretiniana, microaneurismas, cortocircuitos, áreas avasculares e hipoplasia de fovea; la hipopigmentación moteada difusa es la manifestación más característica, incluso patognómica, aunque es infrecuente.<sup>15</sup> Ya sea de uno o ambos ojos, también se encuentra estrabismo (18% a 43%), disminución de la agudeza visual (16%), ceguera (23%), atrofia del nervio óptico (4% a 13%), hipermetropía (37%), miopía (46%), cataratas, ptosis, nistagmo, microftalmia, hiperplasia de vítreo primario persistente, isquemia macular progresiva, fibroplasia retrolental y ceguera cortical.<sup>15-19</sup>

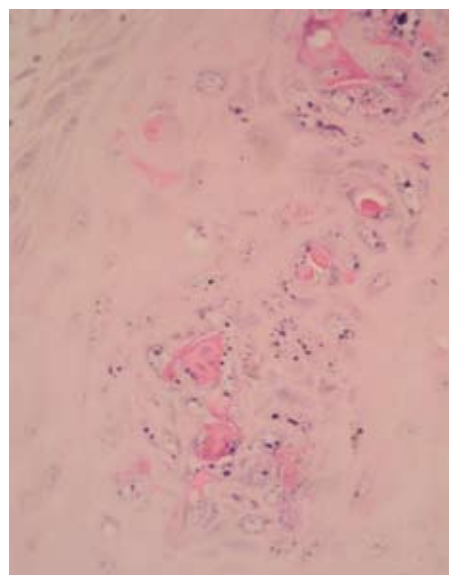
- e) Ungueales: Son frecuentes (40%), aunque, por fortuna, leves. Las más comunes son hoyuelos, onicogriposis e hipoplasia ungueal, además de tumores ungueales, que en ocasiones se asocian a alteraciones óseas.<sup>1,3,9</sup>
- f) Otras alteraciones: Aunque con menor frecuencia, la IP también se relaciona con trastornos en otros órganos, como alteraciones mamarias (aplasia unilateral o pezón supernumerario), esqueléticas (escoliosis, asimetría hemicorporal), auditivas y urinarias.<sup>1,4,11</sup>

### Histopatología

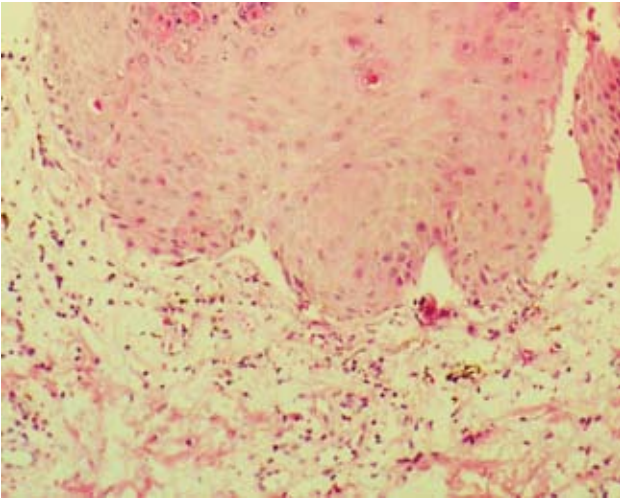
Los cambios difieren en cada estadio. En el estadio vesicular hay espongirosis, vesículas intraepidérmicas y un infiltrado inflamatorio superficial con eosinófilos. En el estadio verrugoso hay hiperqueratosis y acantosis, así como queratinocitos disqueratósicos o necróticos (foto-



Fotografía 5. Epidermis con hiperqueratosis, acantosis, hipergranulosis y queratinocitos disqueratósicos.



Fotografía 6. Queratinocitos disqueratósicos y necróticos.



Fotografía 7. Dermis con caída de pigmento, melanófagos y eosinófilos.

grafías 5 y 6). En el estadio hiperpigmentado se observa adelgazamiento epidérmico, vacuolización de la capa basal, caída de pigmento y melanófagos (fotografía 7). El estado atrófico muestra disminución de melanocitos y ausencia o escasez de los anexos.

### Genética

Al principio se describió de forma equivocada que la IP “esporádica” (o IP1) se asociaba a una mutación en el locus Xp11, y la “congénita” (o IP2), a la región Xp28.<sup>20</sup> Sin embargo, el análisis de los casos “esporádicos” mostró que la mayoría en realidad cursaba con un mosaicismo pigmentario. Desde el descubrimiento de la mutación del gen NEMO en el locus Xp28 como responsable de la IP, ya no se recomiendan los términos de IP1 e IP2.<sup>20,21</sup> Es una enfermedad con un patrón de herencia dominante ligada al X. La mutación por lo general resulta letal *in utero* para los varones; los pocos casos que viven se asocian a síndrome de Klinefelter (XXY), mosaicismo somático o presencia de alelos hipomórficos.<sup>20,22,23</sup>

En 2000, Smahi y colaboradores<sup>24</sup> observaron que más de 80% de los pacientes muestra una delección de los exones 4-10 del gen NEMO (*nuclear factor-κB essential modulator*), el cual codifica a la proteína homónima que participa en la activación del factor de transcripción NF-κB (*nuclear factor-κB*). El NF-κB es una proteína homodimérica o heterodimérica formada por subunidades pertenecientes a la familia de proteínas Rel (como p50, p52, cRel, RelA y RelB); en condiciones basales, se encuentra en el citoplasma unido a un inhibidor llamado IκB (*inhibitor of κB*). La fosforilación que activa a NF-κB corre a cargo del complejo proteico llamado IKK (IκB kinase), forma-

do por tres subunidades IKK1 (también llamado IKK-α), IKK2 (o IKK-β) y NEMO (o IKK-γ). En respuesta a estímulos como interleucina 1-β (IL-1-β), factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y lipopolisacáridos (por conducto de los receptores tipo Toll o TLR), IκB es fosforilado por IKK y después sometido a proteólisis. La separación de IκB permite que NF-κB migre al núcleo, en donde se une al ADN y aumenta la transcripción de genes que promueven la supervivencia celular, entre ellos citocinas proinflamatorias, como TNF-α, IL-1 y IL-6, quimiocinas como MIP-1α (*macrophage inflammatory protein-1α*), RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*), moléculas de adhesión como E-selectina y VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), proteínas antiapoptóticas como c-IAP-1/2, AI, Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> y promotores de proliferación (ciclina D1), así como moléculas microbicidas (defensinas) y generadoras de otros intermediarios (sintasa de óxido nítrico inducible). Las células deficientes de NEMO no activan al NF-κB.<sup>24-26</sup> Es interesante que NEMO no tenga función catalítica en el complejo enzimático, sino sólo estructural y reguladora.<sup>25</sup>

### Fisiopatología

Los queratinocitos de ratones *knockout* heterocigotos para NEMO (+/-) muestran niveles elevados de IL-1α e IL-1β, TNF-α, interferón-γ, eotaxina y RANTES. Debido a que estas citocinas se producen en respuesta al NF-κB, se considera que las secretan las células NEMO (+), quizás en respuesta a la necrosis de las células NEMO (-) adyacentes que liberan restos celulares y proteínas de choque térmico. Esto genera un círculo vicioso, pues el TNF-α y la IL-1 generan más muerte de las células adyacentes NEMO (-) susceptibles a la apoptosis y además activan al NF-κB en las mismas células NEMO (+), lo que amplifica el estímulo apoptótico.<sup>25</sup> Sin embargo, en otro estudio se encontró que las células NEMO+ no son esenciales para iniciar una respuesta inflamatoria, por lo que es suficiente la presencia de queratinocitos NEMO (-). Este trabajo mostró que el TNF-α desempeña un papel crucial en este ciclo.<sup>27</sup>

También se postula que la eotaxina tiene una función importante en la producción de lesiones cutáneas de IP.<sup>20</sup> La eotaxina es una citocina quimiotáctica específica para eosinófilos. Los cortes histológicos de piel con vesículas y placas verrugosas muestran expresión de eotaxina por inmunohistoquímica en las áreas con infiltrado de eosinófilos. Así, se propone que la eotaxina produce quimiotaxis de eosinófilos hacia la epidermis, los cuales liberan proteasas que degradan los tonofilamentos y los desmosomas, lo que causa espongirosis y formación de vesículas.

## Tratamiento

En general se considera que las lesiones activas de la piel se resuelven espontáneamente y que no requieren tratamiento, excepto vigilancia por la posible infección bacteriana. Sin embargo, existen dos reportes recientes de resolución completa de las lesiones vesiculosas, uno con diflucortolona<sup>28</sup> (esteroide de alta potencia) y otro con tacrolimus al 0.1%,<sup>29</sup> ambos tópicos y dos veces al día. Esta intervención temprana evitó la progresión a los estadios siguientes en un seguimiento de 18 meses. No se recomienda tratar la hiperpigmentación, en especial con láser, pues se ha informado reaparición de lesiones ampollas extensas.<sup>30</sup>

Por otra parte, el tratamiento debe dirigirse a la corrección o mejoría de las anomalías asociadas. Todos los pacientes con IP deben evaluarse neurológicamente, y se recomiendan estudios de neuroimagen (TAC, IRM o angiografía) en quienes se encuentren alteraciones clínicas neurológicas u oftálmicas. Con un anticonvulsivo adecuado, las crisis convulsivas se controlan bien, pero su presencia es un factor negativo para el pronóstico neurológico.<sup>14</sup> Se debe realizar evaluación dental temprana, ya desde los 2 años de edad, para disminuir el riesgo de otras alteraciones relacionadas con el desarrollo dental, como desarrollo facial, masticación y lenguaje.<sup>11,12</sup> En caso de tumores del aparato ungueal, se recomienda escisión completa temprana.<sup>20</sup> Es necesaria una evaluación oftálmica desde el nacimiento para detectar alteraciones susceptibles de tratamiento;<sup>15</sup> se ha observado éxito en la fotocoagulación con láser de lesiones vasculares y crioterapia temprana de las zonas avasculares para prevenir desprendimiento de retina,<sup>17,31</sup> así como en cirugía endoscópica y vitrectomía en los pacientes que ya lo desarrollaron.<sup>17,32</sup> El inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular sería una opción terapéutica en la retinopatía proliferativa.<sup>33</sup> Puede ser necesario el apoyo con psicoterapia debido a la ansiedad y trastornos de autoestima que esta enfermedad llega a producir.

## Pronóstico

El principal factor de pronóstico es el grado de afección neurológica, la cual en ocasiones es incompatible con la vida o es causa de muerte.<sup>14</sup> La afección oftálmica también es determinante para la calidad de vida de los pacientes. La afección cutánea tiende a resolverse, para dejar sólo lesiones residuales.

## Conclusiones

La IP es una enfermedad genética poco frecuente, cuyas manifestaciones clínicas más sobresalientes se encuentran

en piel y son la base del diagnóstico. El estudio genético es recomendable en todos los casos. Los hallazgos neurológicos constituyen los más graves de la enfermedad y son el principal factor de pronóstico. Se recomienda estudio de neuroimagen en pacientes con alteraciones neurológicas u oftálmicas. Si bien no existe un tratamiento específico para la enfermedad, los esteroides y los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden constituir una nueva opción para las lesiones cutáneas. Se requiere un manejo multidisciplinario para brindar la máxima ayuda al paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Landy SJ, Donnai D. "Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)". *J Med Genet* 1993; 30: 53-9.
- Geiges ML. "Traces of Marion B. Sulzberger in the Museum of Wax Moulages in Zurich and their importance for the history of dermatology". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 980-984.
- Chang JT, Chiu PC, Chen YY, Wang HP, Hsieh KS. "Multiple clinical manifestations and diagnostic challenges of incontinentia pigmenti -12 years' experience in 1 medical center". *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 455-460.
- Carney RG. "Incontinentia pigmenti: A world statistical analysis". *Arch Dermatol* 1976; 112: 535-542.
- Feito-Rodríguez M, García-Macarrón J, Ruiz Bravo-Burguillos E, Vera-Casaño A, Lulas-Laguna R. "Incontinentia pigmenti. Tres nuevos casos que demuestran que no sólo es cosa de mujeres". *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 112-115.
- Pacheco TR et al. "Incontinentia pigmenti in male patients". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 251-215.
- Fusco F et al. "Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 264-267.
- Ardelean D, Pope E. "Incontinentia pigmenti in boys: A series and review of the literature". *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 523-527.
- Hadj-Rabia S, Froidaveaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, Fraitag S, de Prost Y, Bodemer C. "Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti". *Arch Dermatol* 2003; 139: 1163-1170.
- Kim BJ, Shin HS, Won CH et al. "Incontinentia pigmenti: Clinical observation of 40 Korean cases". *J Korean Med Sci* 2006; 21: 474-477.
- Domínguez A, Aznar T, Cabrera E. "General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report". *Med Oral* 2002; 7: 293-297.
- 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(supl. 2): E122-E129.
- Chan YC, Happle R, Gaim YC. "Whorled scarring alopecia: A rare phenomenon in incontinentia pigmenti?" *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 929-931.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SJ, Velázquez-Fragua R, Martínez V. "Incontinentia pigmenti: Clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients". *Neurología* 2006; 21: 239-248.
- Käsmann-Kellner B, Jurin-Bunte B, Ruprecht KW. "Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-syndrome): Case report and differential diagnosis to related dermato-ocular syndromes". *Ophthalmologica* 1999; 213: 63-69.

16. Goldberg MF, Custis PH. "Retinal and other manifestations of *incontinentia pigmenti* (Bloch-Sulzberger syndrome)". *Ophthalmology* 1993; 100: 1645-1654.
17. Tnacheri Ouazzani B, Guedira K, Dali H, Laghmari M, Ibrahimy W, Daoudi R, Sefiani A, Chakir M, Jiddane M, Mohcine Z. "*Incontinentia pigmenti*: A case study". *J Fr Ophtalmol* 2007; 30: e24.
18. Holmström G, Thorén K. "Ocular manifestations of *incontinentia pigmenti*". *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 348-353.
19. Mayer EJ, Shuttleworth GN, Greenhalgh KL. "Novel corneal features in two males with *incontinentia pigmenti*". *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 554-556.
20. Berlin AL, Paler AS, Chan LS. "*Incontinentia pigmenti*: A review and update on the molecular basis of pathophysiology". *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169-187.
21. Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G, Israël A, Courtois G, D'Urso M, Ursini MV. "Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation". *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1763-1773.
22. Ormerod AD, White MI, McKay E, Johnston AW. "*Incontinentia pigmenti* in a boy with Klinefelter's syndrome". *J Med Genet* 1987; 24: 439-441.
23. Franco LM, Goldstein J, Prose NS, Selim MA, Tirado CA, Coale MM, McDonald MT. "*Incontinentia pigmenti* in a boy with XXY mosaicism detected by fluorescence *in situ* hybridization". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 136-138.
24. Smahi A, Courtois G, Valabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, Israël A *et al.* (The International Incontinentia Pigmenti [IP] Consortium). "Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappa B activation and is a cause of *incontinentia pigmenti*". *Nature* 2000; 405: 466-472.
25. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, Casanova JL, Israël A. "The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: From *incontinentia pigmenti* to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes". *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2371-2375.
26. Courtois G, Smahi A. "NF-kappaB-related genetic diseases". *Cell Death Differ* 2006; 13: 843-851.
27. Nenci A, Huth M, Funteh A, Schmidt-Supprian M, Bloch W, Metzger D, Chambon P, Rajewsky K, Krieg T, Haase I, Pasparakis M. "Skin lesion development in a mouse model of *incontinentia pigmenti* is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and requires TNF signalling". *Hum Mol Genet* 2006; 15: 531-542.
28. Kaya TI, Tursen U, Ikizoglu G. "Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of *incontinentia pigmenti*". *Clin Exp Dermatol* 2008; 34: e611-e613.
29. Jessup CJ, Morgan SC, Cohen LM, Vidars DE. "*Incontinentia pigmenti*: Treatment of IP with topical tacrolimus". *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 944-946.
30. 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: 155-157.
31. Rahi J, Hungerford J. "Early diagnosis of the retinopathy of *incontinentia pigmenti*: Successful treatment by cryotherapy". *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 377-379.
32. Wald KJ, Mehta MC, Katsumi O, Sabates NR, Hirose T. "Retinal detachments in *incontinentia pigmenti*". *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 614-617.
33. Lin KL, Hirose T, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. "Prospects for treatment of pediatric vitreoretinal diseases with vascular endothelial growth factor inhibition". *Semin Ophthalmol* 2009; 24: 70-76.