



## **Incontinência pigmentar ou síndrome de Block- Sulzberger**

Fátima Cristina Jesus Ribeiro, Filipa Inês Cunha, Maria Manuel Flores, Maria Adelaide Bicho

Centro Hospitalar Baixo Vouga, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

### **Resumo**

A incontinência pigmentar é uma doença rara, de transmissão dominante ligada ao cromossoma X, habitualmente letal para o sexo masculino. É caracterizada por alterações cutâneas que poderão estar associadas a anomalias neurológicas, oculares, dentárias e das faneras. Apresentam-se dois casos de recém-nascidos do sexo feminino que apresentavam lesões cutâneas polimorfas (vesiculares, pustulosas e verrucosas) nos membros inferiores, tendo sido sugerido o diagnóstico de incontinência pigmentar. Em ambos os casos, foi realizada biópsia cutânea, que apresentava alterações compatíveis com o diagnóstico proposto. Aquele diagnóstico foi, posteriormente, confirmado pelo estudo genético que revelou deleção do exão 4-10 no gene *NEMO*. É importante o acompanhamento multidisciplinar destas crianças pelo risco de aparecimento de alterações dentárias e neurológicas, mesmo após a infância.

**Palavras-chave:** Incontinência Pigmentar, exão, gene *NEMO*.

*Acta Pediatr Port* 2013;44(2):68-70

### **Incontinentia Pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome**

#### **Abstract**

Incontinentia pigmenti is an uncommon X-linked dominant disorder, usually lethal in males. It is typified by skin lesions and often by abnormalities of teeth, hair, nails, eyes or central nervous system. We report two cases of female newborn infants who had polymorphous skin lesions (vesicular, pustular and verrucous) in the lower limbs, suggestive of IP. In both cases, skin biopsy was performed, which showed changes consistent with proposed clinical diagnosis. That diagnosis was later confirmed by genetic study that revealed deletion of exon 4-10 in *NEMO* gene. Multidisciplinary follow-up of these children is important because the risk of developing dental abnormalities and neurological disorders, even after childhood.

**Recebido:** 05.11.2012

**Aceite:** 22.08.2013

**Key words:** Incontinentia pigmenti, exon, *NEMO* gene

*Acta Pediatr Port* 2013;44(2):68-70

### **Introdução**

A incontinência pigmentar (IP) ou síndrome de Block-Sulzberger é uma genodermatose rara, dominante, cuja herança está ligada ao cromossoma X<sup>1-5</sup>. Foi descrita pela primeira vez, em 1906, por Garrod *et al.* Só em 1926, Block apresentou um novo caso e chamou a essa nova entidade clínica “incontinentia pigmenti”. Dois anos mais tarde, foi a vez de Sulzberger descrever esta síndrome<sup>2</sup>.

A IP apresenta distribuição mundial mas a sua prevalência é desconhecida<sup>4</sup>. É mais frequente nos lactentes do sexo feminino, sendo letal, na maioria das vezes, nos fetos do sexo masculino. No entanto, na literatura, surgem descrições de casos em pacientes do sexo masculino com mosaïcismo somático e em portadores da síndrome de Klinefelter<sup>2-6</sup>.

Esta síndrome afecta tecidos e órgãos derivados da neuroectoderme, manifestando-se por alterações cutâneas que podem estar, ou não, associadas a alterações neurológicas, oculares, dentárias e das faneras<sup>1</sup>.

É causada por mutação no gene *NEMO/IKK $\gamma$*  localizado no Xq28<sup>1-4</sup>. Este gene é essencial na via de sinalização do factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B); quando activado, este factor controla a expressão de vários genes, que protegem as células contra a apoptose<sup>7</sup>.

Descrevem-se dois casos de IP, com manifestações no período neonatal, cujo diagnóstico foi confirmado posteriormente por estudo molecular.

### **Relato de casos**

#### **Caso um**

Recém nascido (RN) do sexo feminino transferida, logo após o nascimento em hospital privado, para a Unidade de Cuidados

#### **Correspondência:**

Fátima Cristina Jesus Ribeiro  
fati.tima@gmail.com

Intermédios (UCIN) de um hospital de nível II, por lesões vesículo-pustulosas e eritematosas com trajecto linear, localizadas na face interna dos membros inferiores.

Tratava-se da primeira filha de pais jovens saudáveis, não consanguíneos, sem doenças heredo-familiares conhecidas. A gravidez tinha decorrido sem intercorrências e o parto ocorreu por cesariana às 39 semanas de gestação, registando-se índice de Apgar de 9/10. A somatometria era adequada à idade gestacional e logo após o nascimento foram observadas as lesões descritas anteriormente, apresentando a RN um excelente estado geral. Por suspeita de infecção cutânea de provável etiologia estafilocócica foi efectuado estudo laboratorial: hemograma com contagem de plaquetas, proteína C-reativa e hemocultura que não revelaram alterações. Foi internada e iniciada terapêutica com flucloxacilina endovenosa. Foi observada por dermatologista que colocou a hipótese diagnóstica de IP e efectuou biopsia cutânea cujo resultado histológico foi compatível com o diagnóstico clínico.

Durante o internamento a bebé manteve-se hemodinamicamente estável. Após a alta, ficou em vigilância em consultas de Pediatria, Oftalmologia e Dermatologia. Aos quatro anos foi detectada distrofia das unhas das mãos que regrediu com aplicação de creme gordo. Só foi possível fazer o estudo molecular aos nove anos no Centro de Genética Clínica que confirmou o diagnóstico: "delecção dos exões 4-10 do gene IKBKG/NEMO em heterozigotia". O estudo molecular da mãe foi negativo. Actualmente mantém-se sem manifestações activas da doença, persistindo as lesões hiperpigmentadas na face interna dos membros inferiores. Tem desenvolvimento e crescimento normais.

### Caso dois

RN do sexo feminino, trazida a urgência por tumefacção mamilar esquerda com duas semanas de evolução e com agravamento nos dias anteriores. Tratava-se de primeira filha de pais jovens saudáveis, não consanguíneos, sem doenças heredo-familiares conhecidas. A gravidez e o parto decorreram sem intercorrências e a somatometria era adequada à idade gestacional. Ao exame objectivo para além da tumefacção mamilar esquerda com sinais inflamatórios, foram observadas lesões papulovesiculares na perna direita e lesão hiperqueratótica linear no pé direito (Figura 1). A investigação realizada no serviço de urgência (hemograma com contagem de plaquetas, proteína C-reativa e hemocultura) não revelou alterações. Foi internada com os diagnósticos de mastite e infecção cutânea, sob flucloxacilina endovenosa. No internamento, foi colocada a hipótese diagnóstica de IP. Foi observada por dermatologista, sujeita a biopsia cutânea e o resultado histológico foi compatível com o diagnóstico clínico de IP. O diagnóstico foi confirmado com estudo molecular - "delecção dos exões 4-10 do gene IKBKG/NEMO". O estudo molecular realizado à mãe foi negativo.

Na consulta dos dois anos apresentava lesões com pigmentação acastanhada com distribuição segundo as linhas de Blaschko (Figura 2) e alguns dentes com formato cónico, sem outras manifestações da doença. Mantém seguimento na consulta de Pediatria, Dermatologia e Oftalmologia.



Figura 1. Síndrome de Block- Sulzberger: lesão hiperqueratótica linear no pé direito (2º caso)



Figura 2. Síndrome de Block- Sulzberger: aos dois anos de idade, lesões com pigmentação acastanhada com distribuição segundo as linhas de Blaschko.

### Discussão

A IP é causada por uma mutação no gene NEMO, localizado no Xq28, e cerca de 40 mutações deste gene já foram identificadas. A maioria dos pacientes (80%) apresenta uma delecção dos exões 4-10 daquele gene<sup>1,2</sup>, sendo esta a mutação dos dois casos descritos.

As manifestações clínicas mais comuns são as cutâneas que estão classicamente divididas em quatro estadios que podem ocorrer concomitantemente ou sequencialmente: vesicular (bolhas e vesículas localizadas nos membros, couro cabeludo e por vezes no tronco); hiperqueratótico (placas hiperqueratóticas lineares); hiperpigmentado (pigmentação acastanhada linear seguindo as linhas de Blaschko); atrófico (zonas de atrofia cutânea).<sup>2,5,7</sup> Nos estadios precoces a IP pode mimetizar várias dermatoses vesicobolhosas<sup>2</sup>.

Em cerca de 70-80% dos casos, ocorrem manifestações extra-cutâneas que são muito importantes, uma vez que determinam a qualidade de vida do paciente<sup>4</sup>. Estas incluem: alterações dentárias, podem estar presentes em mais 80% dos casos e incluem anodontia parcial ou total, dentes cónicos e

atraso da erupção dentária; alopecia cicatricial em espiral no couro cabeludo; distrofia ungueal (7-40%); as manifestações oftalmológicas (30%) são as mais graves e habitualmente estão associadas a algum compromisso neurológico. As manifestações que afectam a retina estão relacionadas com fenómenos vaso-oclusivos com consequente vasoproliferação compensatória - são mais evidentes no período neonatal e primeiro ano de vida, pelo que requerem acompanhamento por oftalmologia. Outra manifestação frequente é o estrabismo que geralmente ocorre após o segundo ano de vida. Alterações envolvendo o sistema nervoso central estão presentes em 30% casos, coexistem com vasculopatia da retina e incluem: convulsões e espasmos infantis (13%), paralisia espástica (11%), atraso do desenvolvimento motor (7,5%) e microcefalia (5%)<sup>1,2,4,8</sup>

A ausência de convulsões e de alterações psicomotoras, como nos dois casos descritos, parece ser preditivo de um desenvolvimento normal. Quanto às manifestações extra-cutâneas, no primeiro caso está descrita distrofia das unhas das mãos identificada na consulta dos quatro anos e no segundo caso alguns dentes cónicos na consulta dos dois anos.

O diagnóstico é clínico. A biopsia cutânea vai apresentar alterações histológicas distintas em cada fase evolutiva da doença; nos dois casos, a biopsia cutânea revelou alterações típicas da fase vesicular e hiperqueratótica<sup>2,4</sup>

Apesar da história familiar descrita ser muitas vezes negativa para a IP, isso poderá não corresponder à realidade uma vez que nos adultos as alterações cutâneas muitas vezes desaparecem e, além disso, há uma grande variabilidade clínica dentro dos membros da mesma família devido ao mosaicismo funcional. Por estes motivos, recomenda-se o estudo genético também à mãe<sup>4</sup>- o que foi feito nestes dois casos e que foi negativo em ambos.

Quanto aos achados laboratoriais: poder-se-á encontrar leucocitose e eosinofilia (5-79%)<sup>4</sup>.

O tratamento das alterações cutâneas é sintomático, uma vez que estas, geralmente, regredem espontaneamente.

Em relação às alterações não dermatológicas a sua orientação vai depender do sistema afectado<sup>4,8</sup>.

Nestas crianças o mais importante é o acompanhamento multidisciplinar e aconselhamento genético<sup>2,4,8</sup>. Justifica-se o acompanhamento contínuo desses pacientes pelo risco de aparecimento de alterações dentárias e neurológicas, mesmo após a infância<sup>2</sup>.

Em conclusão, a IP é de difícil diagnóstico, uma vez que em cada fase evolutiva, pode mimetizar outras dermatoses. O reconhecimento desta doença possibilita à criança e à família uma orientação adequada quanto às fases subsequentes e às possíveis alterações noutros sistemas que poderão surgir<sup>2</sup>.

### Referências

1. Lee Y, Kim S, Kim K, Chang M. Incontinentia pigmenti in a newborn with NEMO mutation. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 308-11.
2. Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim Ade S. Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de Block-Sulzberger: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (3):372-5.
3. UpToDate: Pielop JA. Vesiculobullous and pustular lesions in the newborn (Internet) (citado 2012 Jun 30); Available from: <http://www.uptodate.com/store>
4. Leyva-Sartori M, Cortez-Franco F, Carahyua-Pérez D. Incontinencia pigmenti reporte de un caso. *Dermatol Peru* 2006;16:70-3.
5. Taborda, A. Bastos, V, Fonseca, J, Ruas, E. Moreno, A. Incontinência Pigmenti. *Acta Pediatr Port* 1999; 30: 499-502.
6. 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: :251-5.
7. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-89.
8. Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003;29:66-8.