

LARISSA CALDAS GNOATO

INCONTINÊNCIA PIGMENTAR – ASPECTOS CLÍNICOS DE NOVE PACIENTES

Monografia apresentada ao curso de
Especialização em Dermatologia Pediátrica,
Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná,
como requisito para finalização da
Especialização em Dermatologia Pediátrica,
período 2012-2014.

Orientadora:
Prof^ª. Dra. Vânia Oliveira Carvalho

ARTIGO ORIGINAL

INCONTINENCIA PIGMENTAR - ASPECTOS CLÍNICOS DE NOVE PACIENTES

Larissa Caldas Gnoato¹, Vânia Oliveira de Carvalho², Kerstin Taniguchi Abagge³, Susana Giraldi⁴,
Leide Parolin Marinoni⁵.

1. Aluna de Pós- Graduação do Curso de Especialização em Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

lara_nhoc@yahoo.com.br

2. Professora Adjunta do Curso de Medicina da UFPR – Pediatra e Professora na Unidade de Dermatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR.

rcarvalho50@hotmail.com

Link do Lattes <http://lattes.cnpq.br/8880117837059225>

Autora do trabalho e orientadora. Orientação na revisão da literatura e redação do texto escrito.

Elaboração do projeto. Compilação dos dados, digitação e análise dos dados, organização do artigo nas regras do periódico, revisão da literatura e redação do texto escrito.

3. Professora Assistente do Curso de Medicina – Pediatra e Dermatologista. Doutoranda em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR. Professora e Chefe da Unidade de Dermatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR.

kerstinabagge@gmail.com

Link do Lattes <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4792913Z1>

Revisão do texto escrito.

4. Médica Pediatra e Dermatologista no Hospital de Clínicas da UFPR. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR.

susanagiraldi@hotmail.com

Link do Lattes <http://lattes.cnpq.br/5109448806781986>

Revisão do texto escrito.

5. Professora no Departamento de Pediatria da UFPR.

pediatria@hc.ufpr.br

Link do Lattes <http://lattes.cnpq.br/3408430665331291>

Acompanhamento dos pacientes. Mentora do projeto de pesquisa. Revisão do texto escrito.

Autor correspondente: Vânia Oliveira de Carvalho

Rua Richard Strauss 62 Vista Alegre – Curitiba Paraná Brasil CEP 80 820 110

Não há conflito de interesse

Texto: 1797 palavras

Resumo: 318 palavras

Tabela: 1

Figura: 5

RESUMO

Objetivos: Revisar a literatura e apresentar os aspectos clínicos de 9 casos de Incontinência pigmentar (IP). **Método:** estudo observacional e retrospectivo que incluiu os casos de IP atendidos no período de janeiro de 1978 a dezembro de 2012 em serviço de atendimento terciário. Para o diagnóstico foram utilizados os critérios propostos por Landy e Donnai em 1993. Os dados avaliados foram: sexo, início da doença, estágio clínico no momento do diagnóstico, presença de manifestações extracutâneas, fotos clínicas, laudos e lâminas de biópsia, contagem de eosinófilos no sangue periférico e informações complementares via telefone. **Resultados:** Todos os pacientes eram do sexo feminino. Seis foram diagnosticados no estágio hiperpigmentado. Quatro tiveram início da doença intra-útero (lesões de pele presentes ao nascimento). As manifestações cutâneas foram os primeiros sinais da doença e foram observadas nos 9 casos, passando ou sobrepostos pelos diferentes estágios evolutivos seguindo as linhas de Blaschko: vesicular ou inflamatório, verrucoso, hiperpigmentado e hipopigmentado ou atrófico. Seis apresentaram manifestações extracutâneas sendo: três com dentes cônicos, três com alterações oculares (hiperplasia de vítreo, pseudoglioma, leucocoria, microftalmia e nistagmo) e três com manifestações neurológicas (atraso de fala, microcefalia e crise convulsiva). Estrias ungueais foram encontradas em um paciente. Alopecia foi observada em um paciente. Sangue periférico foi colhido em um paciente no período neonatal e mostrou eosinofilia. **Conclusões:** A IP ou Síndrome de Bloch-Sulzberger é uma doença caracterizada por alterações de tecidos ectodérmicos de diferentes órgãos e sistemas. Tem herança genética dominante ligada ao X associada com mutações do gene NEMO. É doença rara com frequência de 1 em 40.000 a 50.000 recém nascidos. A alteração cutânea é critério diagnóstico e os pacientes podem apresentar alterações neurológicas, oculares, dentárias, ungueais e dos cabelos. O tratamento é sintomático com acompanhamento dermatológico, neurológico, odontológico, oftalmológico e aconselhamento genético. Há necessidade de reconhecimento dos aspectos dermatológicos da doença para o diagnóstico apropriado no período neonatal com orientação precoce e adequada para diminuir a morbidade.

ABSTRACT

Objectives: To review the literature and report the clinical features of 9 cases of Incontinentia Pigmenti (IP). **Method:** observational and retrospective study, which included the cases of IP seen between January 1978 and December 2012 at a tertiary care service. To the diagnosis, the criteria proposed by Landy and Donnai in 1993 were used. Evaluated data were: gender, onset of the disease, clinical stage at diagnosis, presence of extracutaneous manifestations, clinical photos, reports and slides of biopsy, eosinophil counts in peripheral blood and supplementary information via telephone.

Results: All patients were female. Six were diagnosed in the hyperpigmented stage. Four had onset of the disease in utero (skin lesions present at birth). Cutaneous manifestations were the first signs of illness and were observed in all cases, going through or overlaid by different evolutionary stages following the Blaschko lines: vesicular or inflammatory, verrucous, hyperpigmented and hypopigmented or atrophic. Six had extracutaneous manifestations which were three with conical teeth, three with ocular abnormalities (vitreous hyperplasia, pseudoglioma, leukocoria, microphthalmia and nystagmus) and three with neurological symptoms (speech delay, microcephaly and seizures). Nail striations were found in one case. Alopecia was observed in one patient. Peripheral blood was collected from one patient in the neonatal period and showed eosinophilia.

Conclusions: IP or Bloch-Sulzberger syndrome is a disease characterized by changes in the ectodermal tissues of different organs and systems. It has X-linked dominant genetic inheritance associated with mutations of the NEMO gene. It is a rare disease with a frequency of 1 in 40,000 to 50,000 newborns. The skin change is a diagnostic criteria and patients may present with neurological, eye, tooth, nail and hair changes. Treatment is symptomatic with dermatological, neurological, dental, ophtalmologic and genetic counseling and monitoring. There is a need for recognition of the dermatologic aspects of the disease to the proper diagnosis in the neonatal period for early and adequate guidance to reduce morbidity.

Introdução

A Incontinência pigmentar (IP) é também conhecida como *Incontinentia Pigmenti*, Síndrome de Bloch-Sulzberger ou Síndrome de Bloch-Siemens. É uma doença caracterizada por alterações de tecidos ectodérmicos de diferentes órgãos e sistemas.^(1,2)

Em 1906 Garrod a definiu como “pigmentação peculiar da pele com deficiência mental e tetraplegia”. Posteriormente em 1926 e 1928, Bloch e Sulzberger definiram, respectivamente, suas características clínicas e histopatológicas.^(3,4)

A doença tem herança genética dominante ligada ao X acometendo, em mais de 95% dos casos, o sexo feminino e está associada com mutações do gene NEMO. Sua frequência é de 1 caso para cada 40.000 a 50.000 recém nascidos.^(3,5)

As manifestações cutâneas são os primeiros sinais da doença. Apresenta-se com quatro estágios evolutivos ou sobrepostos com lesões seguindo as linhas de Blaschko: (1) vesiculares ou inflamatórias, (2) verrucosas, (3) hiperpigmentadas e (4) hipopigmentadas ou atróficas.^(3,6) Podem ocorrer ainda alterações no sistema nervoso central (SNC), olhos, dentes, unhas e cabelos.⁽²⁾

Descrevem-se 9 casos de IP, diagnosticados num período de 20 anos em um serviço terciário de dermatologia pediátrica do sul do Brasil, com diferentes manifestações clínicas e evolutivas demonstrando a sua variabilidade clínica.

Relato dos casos

Foram avaliados 9 casos no período de janeiro de 1978 a dezembro de 2012. O resgate do registro dos pacientes com código internacional de doença compatível com IP foi feito a partir do banco de dados do Serviço de Dermatologia Pediátrica. Para o diagnóstico foram utilizados os critérios propostos por Landy e Donnai em 1993 (Tabela 1). Os dados avaliados foram: sexo, início da doença, estágio clínico no momento do diagnóstico, presença de manifestações extracutâneas, fotos clínicas, laudos e lâminas de biópsia e contagem de eosinófilos no sangue periférico. Algumas informações foram complementadas via telefone ou de maneira presencial.

Tabela 1. Critérios Clínicos de Incontinência Pigmentar (Landy e Donnai 1993)

Grupo 1. Sem familiares acometidos*	Grupo 2. Com familiares acometidos**
Critérios Maiores <ul style="list-style-type: none">- Erupção vesicular típico neonatal com eosinofilia- Hiperpigmentação típica, principalmente no tronco, seguindo as linhas de Blaschko; desaparecendo na adolescência- Lesões alopecias atróficas lineares	<ul style="list-style-type: none">- História sugestiva ou evidência de rash típico, hiperpigmentação ou lesões alopecias atróficas- Alopecia em vértice- <i>Cabelo em lã de carneiro</i>- Anomalias Dentárias- Doença da retina- Múltiplos abortos de fetos masculinos
Critérios Menores <ul style="list-style-type: none">- Anomalias Dentárias- Alopecia ou <i>cabelo em lã de carneiro</i>- Doença de retina- Anomalias ungueais	

* pelo menos 1 critério maior. Critérios menores se presentes fortalecem o diagnóstico mas não são necessários

** qualquer critério maior

Caso 1

Menina de 4 meses, segunda filha, a mãe apresentou infecção do trato urinário na gestação, nascida de parto normal com peso de 2680g. Desde o nascimento com lesões seguindo as linhas de Blaschko sob a forma de bolhas nos braços e pernas e manchas hiperpigmentadas no tronco e membros. Evoluiu com lesões verrucosas e hiperpigmentadas (Figura 1). Apresentava nistagmo, fenda palpebral oblíqua, microftalmia, estrabismo à esquerda e leucocoria. Seu desenvolvimento neuropsicomotor era limítrofe.

Realizou biópsia de pele com epiderme com esparsos linfócitos, queratinócitos necróticos e acantose, derme superficial com infiltrado inflamatório e melanófagos, com áreas de degeneração vacuolar da camada basal e diminuição da pigmentação.

Irmão do sexo masculino saudável.



Figura 1. (a, b) Manchas hiperpigmentadas seguindo linhas de Blaschko em tronco anterior e posterior. (c) placas verrucosas em tornozelo esquerdo sobre base hiperpigmentada.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 1 ano e 4 meses, primeira filha, gestação sem intercorrências, nascida de parto normal com peso de 3220g. Aos três dias de vida apresentou vesículas e bolhas com base eritematosa (Figura 2) com evolução para manchas hipercrômicas no tronco e membros seguindo as linhas de Blaschko e área de alopecia no couro cabeludo.

Apresentava estrabismo convergente à esquerda, hiperplasia de vítreo, leucocoria e pseudoglioma. O perímetro cefálico estava no limite inferior para idade. Aos 2 anos de vida apresentou crise convulsiva. O eletroencefalograma (EEG) mostrava atividade irritativa em hemisfério esquerdo, com predomínio na área temporal, no sono induzido e despertar. Na tomografia axial computadorizada de crânio observou-se dilatação ventrículo lateral esquerda e *cavum veli interpositi*.



Figura 2. Vesículas e bolhas sobre base eritematosa seguindo as linhas de Blaschko em tronco e membros.

Caso 3

Paciente do sexo feminino, 7 anos e 7 meses, segunda filha, ameaça de aborto, nascida de cesárea com peso de 2550g. Aos 3 meses surgiram manchas hipercrômicas sobre as linhas de Blaschko no flanco direito e membro inferior direito com aumento progressivo das lesões. A biópsia de pele foi compatível com incontinência pigmentar.

A mãe tinha histórico de crises convulsivas sem lesões de pele e a irmã mais velha era saudável.

Caso 4

Paciente do sexo feminino, 7 anos, primeira filha, gestação sem intercorrências, nascida de cesárea com peso de 2300g. Desde o nascimento com lesões distribuídas nas linhas de Blaschko inicialmente vesiculares que na evolução tornaram-se manchas hipercrômicas no abdômen, flancos, tórax e membros. Na evolução as lesões reduziram a pigmentação em algumas áreas.

A mãe apresentava IP e teve nova gestação de criança, do sexo feminino, não acometida.

Caso 5

Paciente do sexo feminino, 25 dias, doença hipertensiva específica da gestação, nascida de cesárea com peso de 3260g. Desde o nascimento com lesões bolhosas e crostosas no membro inferior direito. Aos 10 dias de vida disseminação das lesões para braços, pernas e dorso. Algumas lesões

apresentavam base hiperpigmentada. Todas as lesões distribuídas nas linhas de Blaschko. Na evolução apresentou alterações dentárias como dentes cônicos (Figura 3), cáries e ausência do incisivo lateral superior direito, estrias ungueais e atraso na fala com acompanhamento fonoaudiológico. Tinha EEG normal.

A mãe teve 5 gestações com 1 natimorto do sexo feminino e 1 aborto do sexo masculino.

Realizou biópsia em lesão de joelho aos 17 anos de idade, pois voltou a manifestar sinais da doença (Figura 4). O exame anatomopatológico confirmou IP.



Figura 3. Dentes cônicos observados no caso 5 aos cinco e aos dezessete anos de vida. Observe a presença de lesões na pele compatíveis com o estágio 3 ou hiperpigmentado



Figura 4. A paciente voltou a manifestar, na fase adulta, placas verrucosas dispostas em linhas de Blaschko sobre base hiperpigmentada compatíveis com o estágio 2 ou verrucoso.

Caso 6

Paciente do sexo feminino, 1 mês, única filha, mãe com suspeita de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. A figura 5 mostra o heredograma dos casos 5 e 6. Nasceu por cesárea por sofrimento fetal com peso de 3410g. Desde o nascimento apresentava pápulas, pústulas e crostas com áreas descamativas sobre base hiperpigmentada no tronco. O hemograma colhido no período neonatal mostrou eosinofilia. A avaliação odontológica mostrou dentes cônicos e um dente germinado. Havia atraso na fala.

A tia materna apresentava IP (Caso 5).

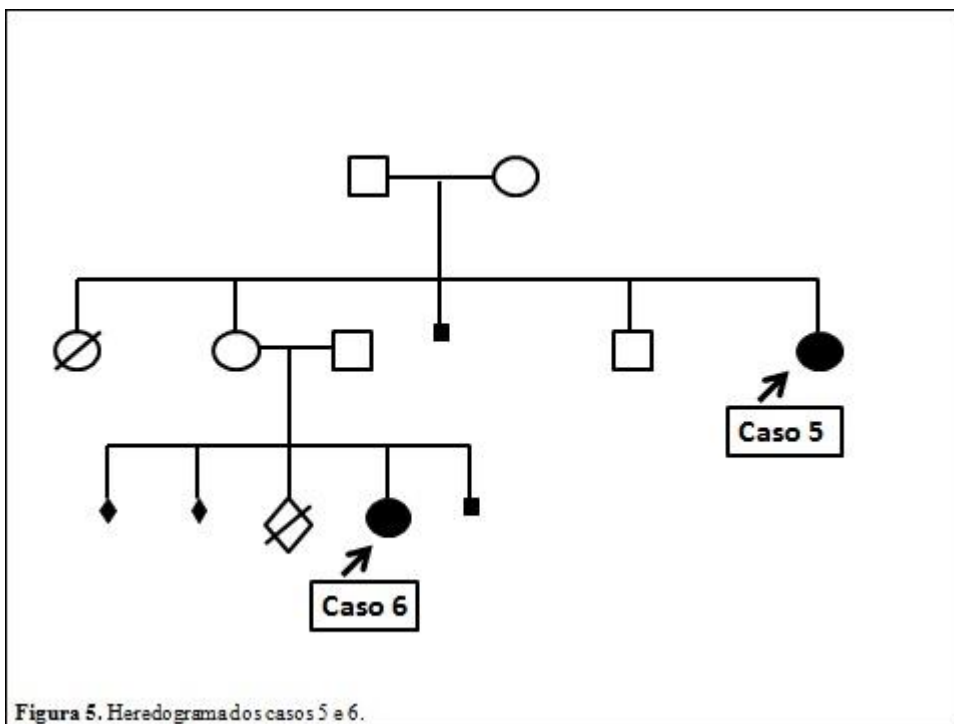


Figura 5. Heredogramados casos 5 e 6.

Caso 7

Menina de 3 anos e 3 meses, primeira filha, mãe com epilepsia, nascida de parto normal com peso de 3430g. Apresentava lesões bolhosas que aos 8 meses de idade tornaram-se manchas hipercrômicas nas nádegas, dorso e membros. Apresentava dentes cônicos e desenvolvimento neurológico adequado. O estudo histológico de uma mancha hipercrômica demonstrou melanófagos na derme superficial.

Caso 8

Menina de 5 meses, única filha, pais consanguíneos, gestação sem intercorrências, nascida de parto normal com peso de 3700g. Aos 14 dias iniciou com pápulas eritematosas que evoluíram para

vesículas e placas verrucosas lineares e, após, manchas hipercrômicas no tronco e membros. Apresentava estrabismo convergente à esquerda.

Caso 9

Menina de 1 ano e 2 meses, única filha, gestação sem intercorrências, nascida de parto normal com peso de 3520g. História de manchas hipocrômicas lineares sem prurido no braço direito, região cervical, tronco posterior e pernas percebidas aos 2 meses de vida. Apresentava ainda pápulas verrucosas na região cervical seguindo linhas de Blaschko.

Foi realizada biópsia de pele hipopigmentada com anexos cutâneos ausentes.

Comentários

A IP é uma genodermatose do neuroectoderma pouco frequente.⁽²⁾ Sua incidência perinatal é subestimada por duas razões: fenótipo variável que dificulta o diagnóstico e confusão com outras condições (infecção herpética, impetigo bolhoso, nevo epidérmico verrucoso inflamatório linear, hipermelanose nevíde, entre outras).⁽⁶⁾

Devido a sua forma de herança genética os homens com IP podem apresentar Síndrome de Klinefelter (47, XXY), mosaicismo somático ou alelos hipomórficos.^(2,4,5,6) Neste relato de casos apenas meninas foram acometidas, mas havia história de aborto do sexo masculino e irmão saudável de uma paciente acometida.

É diagnosticada pelos seus sinais cutâneos.⁽¹⁾ Os nove pacientes avaliados apresentaram lesões de pele dos diferentes estágios evolutivos ou sobrepostos seguindo as linhas de Blaschko. Seis pacientes estavam no estágio hiperpigmentado e um no estágio hipopigmentado. Este fato decorre da faixa etária incluída no trabalho, já que o quarto estágio é mais observado em adolescentes e adultos.⁽²⁾

Pode haver necessidade de biópsia para confirmação diagnóstica quando a evolução clínica é desconhecida ou não habitual e na fase hipopigmentada. Cada estágio evolutivo apresenta características histológicas próprias. São observados: vesículas repletas de eosinófilos e espongiose (estágio 1), hiperqueratose e papilomatose (estágio 2), derrame pigmentar com melanófagos na derme superficial (estágio 3) e ausência de anexos cutâneos (estágio 4). Os casos 5 e 9 tinham características histológicas compatíveis que permitiram, respectivamente, a confirmação da recidiva e o diagnóstico de IP. A causa e a frequência da recorrência tardia, em alguns casos muitos anos após o diagnóstico,

são desconhecidas.^(8,9) Alguns pacientes podem apresentar recidivas após períodos de infecção, estresse emocional e exposição solar.⁽¹⁰⁾

O início da doença pode ser classificado de acordo com Kim *et al* em: intra-útero (lesões presentes ao nascimento), neonatal (lesões iniciadas ao nascer até a quarta semana de vida), lactente (a partir da quarta semana até 1 ano de idade) e primeira infância (a partir de 1 ano até 6 anos de idade). O período mais comum de surgimento da doença foi intra-útero (quatro pacientes) e a idade média de aparecimento das lesões foi de 54 dias de vida.

A doença está associada a manifestações extracutâneas em 50- 80% dos casos.⁽³⁾ Seis pacientes cursaram com tais alterações.

Três pacientes manifestaram alterações neurológicas como atraso de fala, microcefalia e crise convulsiva. De acordo com Rivas *et al* 13- 50% dos pacientes apresentam manifestações de SNC. O que confere pior prognóstico com necessidade de avaliação periódica com neurologista.⁽¹⁾

Spallone afirma que 35% dos pacientes podem apresentar manifestações oculares. Relata ainda caso de enucleação por retinoblastoma em um paciente com IP. No presente trabalho, três crianças mostraram alterações oculares (hiperplasia de vítreo, pseudoglioma, leucocoria, microftalmia e nistagmo).

Anormalidades dentárias podem ser visualizadas em 65-90% dos casos.⁽⁵⁾ Três apresentavam dentes cônicos. Uma paciente apresentou anodontia do incisivo lateral superior direito e cáries precoces.

O único achado ungueal foi o de estrias na lâmina em um caso. A frequência de alterações em unhas é de 40%, mas normalmente são manifestações brandas. Há descrição de tumores subungueais ceratóticos com histopatologia compatível com o estágio 2 da IP.⁽¹⁾

Alopécia do vértice é a alteração dos cabelos mais observada.⁽¹⁾ Foi observada em uma paciente do trabalho.

A eosinofilia periférica consiste em uma pista diagnóstica para IP no período neonatal. Com o crescimento da criança esse achado se torna irrelevante, pois há diminuição progressiva do número de eosinófilos.⁽⁵⁾ Apenas um caso teve hemograma realizado no período neonatal com identificação de eosinofilia.

A apresentação dessa série de casos permite o reconhecimento das características clínicas e evolutivas da IP que é uma doença genética potencialmente grave que necessita de diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar por toda a vida. Dessa forma a cooperação entre pediatria, dermatologia, neurologia, oftalmologia, genética e odontologia é fundamental para melhor entendimento da doença, garantia de acompanhamento do paciente com IP e melhora do prognóstico.

Referências Bibliográficas

- 1) Landy SJ, Donnai D. **Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)**. *J Med Genet* 1993; 30: 53-59.
- 2) Rocca APN, Baquero- Artigaoa F, Garcia- Miguela MJ *et al*. **Incontinentia pigmenti. Manifestaciones iniciales y a largo plazo**. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(1):9-12.
- 3) Rivas IL, Sánchez ST, Diéguez IM *et al*. **Incontinentia pigmenti. Cuatro pacientes com diferentes manifestaciones clínicas**. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(3): 150-160.
- 4) Faloyin M, Levitt J, Bercowitz E *et al*. **All That Is Vesicular Is Not Herpes: Incontinentia Pigmenti Masquerading as Herpes Simplex Virus in a Newborn**. *Pediatrics*. Agosto 2004; 114(2): e270-e272.
- 5) Kim BJ, Shin HS, Won CH *et al*. **Incontinentia Pigmenti: Clinical Observation of 40 Korean Cases**. *J Korean Med Sci*. 2006; 21:474- 477.
- 6) Chang JT, Chiu PC, Chen YY *et al*. **Multiple Clinical Manifestations and Diagnostic Challenges of Incontinentia Pigmenti – 12 Years’ Experience in 1 Medical Center**. *J Chin Med Assoc*. September 2008; 71(9):455- 460.
- 7) Spallone A. **Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family**. *British Journal of Ophthalmology*. 1987; 71: 629-634.
- 8) Hadj-Rabia S, Froidevaux David, Bodak N *et al*. **Clinical Study of 40 cases of Incontinentia Pigmenti**. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1163-1170.
- 9) Bodak N, Hadj- Rabia S, Hamel- Teillac D *et al*. **Late Recurrence of Inflammatory First- Stage Lesions in Incontinentia Pigmenti**. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 201- 204.
- 10) Hadj- Rabia S, Rimella A, Smahi A *et al*. **Clinical and histological features of Incontinentia Pigmenti with nuclear factor- κ B essential modulator gene mutations**. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(3): 508-515.