

## Aspectos moleculares da Síndrome de Bloch-Sulzberger ou incontinência pigmentar: relato de caso e revisão da literatura

### *Molecular aspects of Bloch-Sulzberger syndrome or Incontinentia Pigmenti: case report and literature review*

Kariny Maria Silva Ferreira<sup>1</sup>, Carlos Mauricio Cardeal Mendes<sup>2</sup>,  
Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira<sup>3</sup>, Maria Betânia Pereira Toralles<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médica. Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

<sup>2</sup>Médico Pesquisador. Professor do Programa de Pós-Graduação  
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

<sup>3</sup>Médica Dermatologista. Ambulatório Magalhães Neto, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA

<sup>4</sup>Professora Associado. Departamento de Pediatria, FAMEB – UFBA. Programa de  
Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

#### Resumo

**Introdução:** A Incontinência Pigmentar ou Síndrome de Bloch-Sulzberger é considerada uma patologia hereditária rara, que se caracteriza por desordem dominante ligada ao cromossomo X. Afeta principalmente o sexo feminino, uma vez que no sexo masculino, geralmente é letal. Entre as manifestações clínicas podem ser observadas as cutâneas e extracutâneas, sendo as primeiras mais frequentes. As mutações no gene IKBKG localizado no cromossomo Xq28 são as responsáveis pela manifestação da doença e as mais frequentes são deleções nos exons 4 e 10, ocorrendo em 80% dos casos. **Objetivo:** Descrever as características clínicas e os resultados de exames complementares apresentados por uma paciente de 1 ano e 7 meses de idade, portadora de Incontinência Pigmentar, cujo exame molecular demonstra uma variante alélica no exon 2. **Metodologia:** Relato de caso clínico a partir da observação de registros realizados no prontuário médico em associação com descrição de exames físicos e complementares. **Resultados:** Realizada biópsia de pele que apresentou disqueratose acentuada com presença de linfócitos e macrófagos. Diante da suspeita de Incontinência Pigmentar foi realizado estudo molecular que apresentou mutação do exon 2 do gene IKBKG, caracterizando uma variante alélica. **Conclusão:** Dessa forma, é importante conhecer a Incontinência Pigmentar em face do comprometimento de diferentes órgãos, o que sugere a necessidade de orientação e abordagem terapêutica adequada como fatores fundamentais no controle da evolução da doença.

**Palavras chave:** Incontinência Pigmentar. Cromossomo X. Exon2

#### Abstract

**Background:** Pigment incontinence or Bloch - Sulzberger syndrome is considered a rare hereditary disorder, which is characterized by dominant disorder linked to chromosome X. Primarily affects females, since males, is usually lethal. Among the clinical manifestations of cutaneous and extracutaneous can be observed, the most frequent being the former. Mutations in IKBKG gene located on chromosome Xq28 are responsible for the manifestation of the disease and the most common are deletions in exon 4:10, occurring in 80% of cases. **Objective:** To describe the clinical characteristics and the results of additional tests presented by a patient 1 year and 7 months old, carrier Incontinentia Pigmentosa, whose molecular examination demonstrated an allelic variant in exon 2. **Methodology:** Case report from the observation records kept in the medical record in conjunction with the description of physical and laboratory tests. **Results:** Skin biopsy of which showed marked dyskeratosis with presence of lymphocytes and macrophages. Given the suspicion of Pigment incontinence was performed molecular study showed that mutation in exon 2 of the gene IKBKG, featuring an allelic variant. **Conclusion:** Thus, it is important to know the Pigmentary incontinence in the face of the involvement of different organs, suggesting the need for guidance and appropriate therapeutic approach as key factors in the control of disease progression.

**Keywords:** Pigment incontinence. Chromosome X. exon2

#### INTRODUÇÃO

Entre as doenças genéticas consideradas raras, a Incontinência Pigmentar (IP) ou Síndrome de Bloch-Sulzberger pode ser apontada como uma genodermatose de comprometimento multissistêmico cuja incidência está em torno de 1:50.000 nascidos<sup>1</sup>. Tem um padrão de transmissão dominante ligado ao X, sendo encontrada predominantemente em mulheres, já que os homens atingidos em ge-

ral morrem intraútero (resultando em abortamentos espontâneos) ou ao nascimento<sup>2,3</sup>. No entanto, a sobrevivência ocasional em pacientes masculinos esta relacionada a portadores de Síndrome de Klinefelter (cromossomo X extra) ou mosaicos, caracterizando mutações genéticas<sup>4</sup>.

Há relatos de que a síndrome foi descrita inicialmente em 1906 por Garrod et al, e, em 1925, por Bardach, que descreveu comprometimento em dois gêmeos univitelinos. Em 1926, Block apresentou um novo caso, denominando de *incontinentia pigmenti*. Sulzberger, em 1928, também relatou a síndrome ao descrever em detalhes o mesmo caso<sup>4,5</sup>.

Correspondência / Correspondence: Kariny Maria Silva Ferreira. Local: Instituto de Ciências da Saúde. Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela, cep: 40.110-100, Salvador, Bahia. Fone: 71 3283-8959 / 8891. Email: drakariny@hotmail.com

O artigo descreve um caso clínico de Incontinência Pigmentar em menor do sexo feminino encaminhada pela dermatologia com tal suspeita diagnóstica devido à presença de lesões bolhosas e manchas hipercrômicas irregulares no corpo. A relevância está na descrição de uma doença rara com exame complementar apresentando uma variante alélica.

## RELATO DE CASO

Criança C. G. M. P. sexo feminino, com um ano e sete meses de idade, mulata clara, natural e procedente de Salvador-BA, foi encaminhada para avaliação genética por dermatologista diante da suspeita diagnóstica de Incontinência Pigmentar. Segundo a mãe, a menor apresentava lesões cutâneas vesicobolhosas pelo corpo nos primeiros dois meses de vida. Inicialmente, surgiram pequenas vesículas que no decorrer do tempo evoluíram para lesão bolhosa e, por conseguinte, verruga. Realizou avaliações com dermatologistas e não houve resposta aos diferentes tratamentos instituídos. Menor nascida de parto cesáreo, a termo e sem intercorrências. Segundo a genitora não houve nenhum comprometimento no período neonatal, assim como não há nenhum caso semelhante na família. Ao exame físico geral, foi observada a presença de manchas hipercrômicas irregulares em membros inferiores associada a lesão verrucosa em pé direito e cabelos ralos. Realizou também avaliações com oftalmologista, otorrino e neurologista pediátrico, que não identificaram alterações nos respectivos órgãos. A biópsia de pele mostrou disceratose acentuada. Diante do resultado da biópsia e da suspeita clínica foi realizado o exame molecular que detectou mutação no exon2 do gene *IKBKG*, confirmando a hipótese diagnóstica. Até aos dois anos de idade a criança não apresentou novas lesões em pele nem outras alterações sistêmicas.

## DISCUSSÃO

A Incontinência Pigmentar caracteriza-se principalmente por lesões dermatológicas encontradas em quase totalidade dos casos, e estas lesões são frequentemente apontadas como o primeiro sinal da doença. A denominação da doença esta relacionada às alterações histopatológicas, não específicas, observadas na pele afetada e que acontecem devido à incontinência de melanina dos melanócitos da camada basal na derme superficial. Porém, também pode apresentar lesões extracutâneas que comprometem vários órgãos e tecidos embriologicamente derivados da ectoderme e mesoderme<sup>5,6,7</sup>.

As manifestações extracutâneas ocorrem em cerca de 70-80% dos pacientes, podendo haver alterações: dentárias (anodontia parcial ou completa, hipodontia, malformações dentárias); ungueais (onicodistrofia, coilôniquia, tumeros disqueratóticos periungueais e subungueais); ósseas e músculo-esqueléticas (sindactilia, deformidades cranianas, nanismo, costelas supranumerárias, hemiatrofia e encurtamento de per-

nas e braços); capilares (alopecia, hipoplasia dos cílios e supracílios); oculares (estrabismo, catarata, anoftalmia, microftalmia, estrabismo, atrofia do nervo óptico e outras); neurológicas (epilepsia, acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, hidrocefalia, atraso neuropsicomotor e anormalidades anatômicas)<sup>4,5,7,8</sup>.

As lesões cutâneas são progressivas e se apresentam classicamente em quatro estágios, de acordo com cada fase evolutiva da doença, podendo ocorrer concomitantemente ou sequencialmente:

1) erupção de vesículas e bolhas eritematosas lineares nas extremidades, tronco e couro cabeludo, que surgem ao nascimento ou durante os primeiros dois a quatro meses de vida, podendo durar semanas a meses;

2) aparecimento de lesões liquenóides, hipertróficas e verrucosas de distribuição linear em grandes áreas do corpo que antes não estavam acometidas (frequente em pregas inguinal e axilar, planta dos pés, palma das mãos e leito ungueal) e que podem durar muitos meses;

3) pequenas áreas de pigmentação difusa castanha ou cinza-azulada, em distribuição ao longo das linhas de Blaschko ou em “figura chinesa” de distribuição bizarra com aspecto linear ou espiralado, surgidas na infância e tendendo a desaparecer na idade adulta;

4) áreas de despigmentação com máculas lineares hipopigmentadas, com ausência de apêndices cutâneos em tronco e membros, ocorridas na idade adulta<sup>5,7,9</sup>. Alguns autores descrevem apenas três fases, uma vez que a quarta fase pode ser tardia e/ou subdiagnosticada<sup>2</sup>.

Atualmente, acredita-se que a Incontinência Pigmentar ocorre devido a uma mutação que inativa o gene denominado *IKBKG* (*NEMO*) e este se encontra localizado no braço longo do cromossomo Xq28<sup>3,5,8,10</sup>. Cerca de 80% dos pacientes com tal síndrome possuem uma deleção envolvendo os éxons 4 e 10 do gene *NEMO*. Por outro lado, alguns autores verificaram alterações no braço curto do cromossomo Xp11<sup>5</sup>. O gene *NEMO* é um componente essencial no processo de ativação do Fator Nuclear Kappa B (*NF-KB*) via de sinalização e nessa patologia esta defeituoso<sup>10</sup>. O Fator Nuclear KB (*NF-KB*) regula a expressão de vários genes, incluindo citocinas e moléculas de adesão, e sua ativação também confere proteção contra a apoptose induzida pelo Fator de Necrose Tumoral (*TNF*)<sup>3</sup>. Contudo, a causa exata da incontinência pigmentar ainda permanece oculta<sup>5,11</sup>. Na descrição, sinalizam que as células que expressam o cromossomo X mutado são eliminadas seletivamente em torno do momento do nascimento, de modo que as mulheres com exposição à IP apresentam inativação do X de forma extremamente distorcida e causando a variabilidade do quadro clínico apresentado<sup>10</sup>. As razões para a morte celular em mulheres e para causar letalidade no sexo masculino ainda intraútero são desconhecidas<sup>12</sup>.

O diagnóstico deve ser baseado no quadro clínico e na apresentação histológica, que é distinta em cada fase

evolutiva da doença<sup>5,9</sup>. Considerando que o gene responsável pela IP foi caracterizado, o diagnóstico pode ser suplementado com a análise molecular do gene NEMO<sup>13</sup>.

Os exames complementares, a exemplo dos exames de neuroimagem como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e angiografia, podem ser úteis de acordo com a sintomatologia apresentada pelos pacientes<sup>5,11</sup>.

O diagnóstico diferencial, principalmente das manifestações cutâneas nas diferentes fases de evolução, deve ser feito com: lúpus bolhoso, penfigóide bolhoso juvenil, pêfigo foliáceo e vulgar, dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa, com hiperqueratose epidermolítica, hiperqueratose (associada a infecções cutâneas) e líquen estriado, hipermelanose nevoide, dermatopatia pigmentosa reticularis, Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn e condrodysplasia punctata, ligada ao X, hipomelanose de Ito e aplasia cutis congênita<sup>2,5</sup>. Alguns ainda apontam situações clínicas comuns como reação por picada de insetos ou escabiose e dermatite aguda<sup>2</sup>.

O exame clínico cuidadoso da cabeça aos pés é fundamental para a avaliação de uma criança com tal suspeita dado o possível envolvimento de vários sistemas na IP.

O tratamento será de acordo com a sintomatologia apresentada, uma vez que não há terapêutica específica. Pode-se lançar mão de medidas de suporte e corretivas, quando possíveis, a exemplo de emolientes ou mesmo antibióticos em quadros de infecção secundária<sup>3,5,7</sup>.

Uma abordagem multidisciplinar se torna de grande importância diante dos diferentes sistemas comprometidos em tal doença. Podem ser incluídos ao acompanhamento os seguintes profissionais: dermatologista, oftalmologista, neurologista, dentista e psicólogo, além do profissional responsável pelo aconselhamento genético<sup>2,4</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante da raridade da doença e do difícil diagnóstico, é preciso estar sempre atento para o recém-nascido com alterações dermatológicas tipo vesicular. Trata-se de um caso de incontinência pigmentar diagnosticado na infância e com sintomatologia limitada à pele. No OMIM (IP2; 308300), demonstrou que as mutações em NEMO causam incontinência pigmentar, sendo mais frequente recombinações entre as regiões da identidade de exclusão dos exons 4 e 10. O caso clínico apresentado mostrou o comprometimento do gene NEMO no exon 2<sup>10</sup>. Conforme consta no OMIM (IP2; 300248), há relato de casos de comprometimento do gene NEMO no exon 2, enquanto variantes alélicas identificadas pela Associação Internacional de incontinência pigmentar (2000). Porém, em ambos há outros familiares comprometidos, o que não foi identificado no caso relatado<sup>14</sup>. Atualmente, a criança apresenta evolução favorável com desenvolvimento neu-

ropsicomotor adequado para a idade e presença de manchas hipercrômicas no corpo. Não foram encontrados registros que associem a evolução do quadro clínico com a alteração gênica encontrada. Dessa forma, é importante conhecer a Incontinência Pigmentar pelo fato de comprometer diferentes órgãos, o que sugere a necessidade de orientação e abordagem terapêutica adequadas como fatores fundamentais na evolução da doença.

## REFERÊNCIAS

1. NOGUEIRA, A. et al. *Vesicular rash in a newborn*. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, Vellore, v. 75, p. 330, 2009.
2. LAMOUNIER, F.M.C. et al. Incontinência pigmentar: relato de dois casos. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 76, n. 1, p. 73-78, jan.-fev. 2001.
3. SUCCI, I.B.; ROSMAN, F.C.; OLIVEIRA, E.F. Você conhece esta síndrome? *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 86, n.3, p. 608-610, May-June. 2011..
4. ORMOND, D.T. et al. Condiloma de Buschke Lowenstein em paciente com incontinência pigmentar. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 29-32, 1998.
5. PEREIRA, M.A.C. et al. Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de Bloch-Sulzberger: relato de um caso. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 372-5, 2010.
6. LANDY, S.J.; DONNAI, D. *Incontinentia pigmenti* (Bloch-Sulzberger Syndrome). *J. Med. Genet.*, London, v. 30, n. 1, p. 53-9, 1993.
7. KREBS, V.L. et al. Incontinentia pigmentar: relato de um caso. *Pediatrics*, São Paulo, v. 5, p. 55-60, 1983.
8. TRISTÃO, O.C. et al. Incontinentia pigmenti - síndrome de Bloch-Sulzberger: relato de caso. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 70, p. 231-3, 1995.
9. NASSER, N.; NASSER FILHO, N.; ROSA, T.S.C. Incontinência pigmentar: relato de caso. *ACM Arq. Catarin. Med.*, Florianópolis, v. 41, n. 4, p. 83-86, out.-dez. 2012.
10. OMIM [Genética] - *Online Mendelian Inheritance in Man*. Disponível em: < [http://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&search=308300&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc](http://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&search=308300&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc) > Acesso em: 26 set. 2013.
11. BERLIN, A.L.; PALLER, A.S.; CHAN, L.S. *Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology*. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v. 47, n. 2, p. 169-87, 2002.
12. SMAHI, A. et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*, London, v. 405, n. 6785, p. 466-72, 2000.
13. EHRENREICH, M. et al. *Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder*. *Cutis*, New York, v. 79, n. 5, p. 355-62. 2007.
14. Online Mendelian Inheritance in Man. IKBKG deficiency (IP 300248) OMIM [Genética] - Disponível em: < <http://www.omim.org/entry/300248?search=300248&highlight=300248> > Acesso: 26 de set. 2013.

Submetido em 13.11.2013;

Aceito em 20.12.2013.