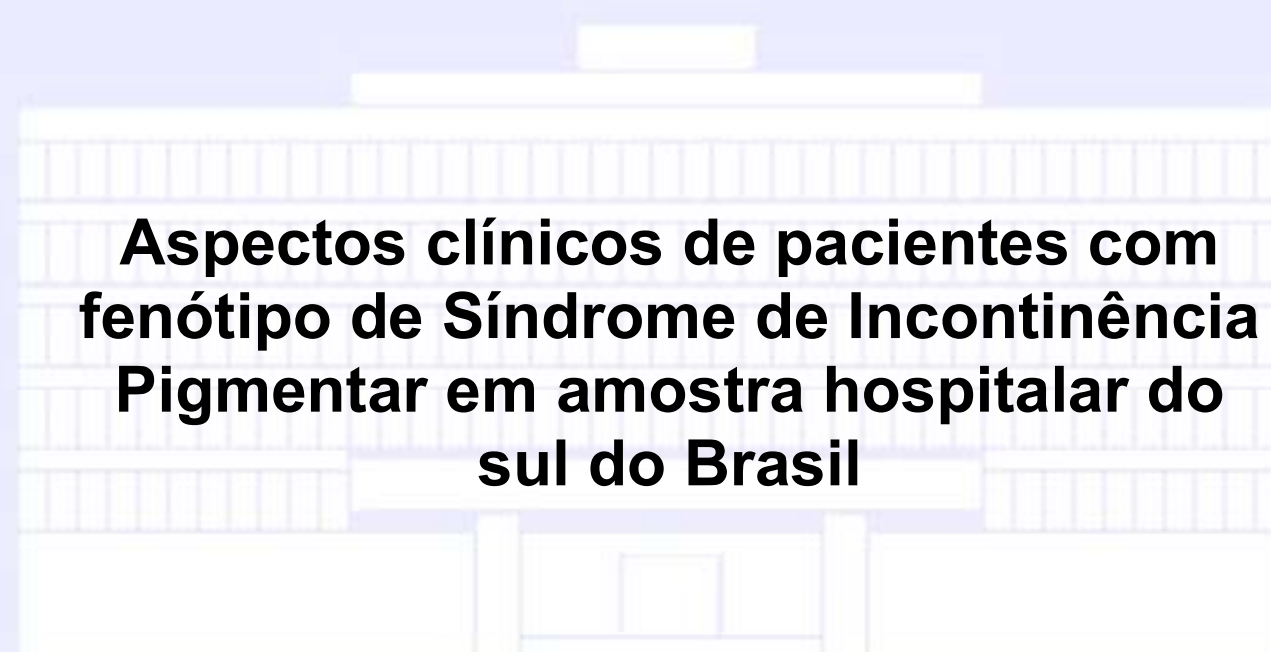


Programa de Pós-Graduação em Patologia
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre



Aspectos clínicos de pacientes com fenótipo de Síndrome de Incontinência Pigmentar em amostra hospitalar do sul do Brasil

Aluna: Cláudia Schermann Poziomczyk

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau



**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.**

2013

Catálogo na Publicação

Poziomczyk, Cláudia Schermann

Aspectos clínicos de pacientes com síndrome de
incontinência pigmentar em amostra hospitalar do sul do
Brasil / Cláudia Schermann Poziomczyk. -- 2013.

108 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2013.

Orientador(a): Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo ;
coorientador(a): Profa. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau.

1. incontinência pigmentar. I. Título.

Programa de Pós-Graduação em Patologia
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Aspectos clínicos de pacientes com fenótipo de Síndrome de Incontinência Pigmentar em amostra hospitalar do sul do Brasil

Aluna: Cláudia Schermann Poziomczyk

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.**

“Insanidade é fazer como você sempre fez e esperar resultados diferentes.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Dedico esse trabalho aos pacientes e às famílias dos pacientes com Incontinência Pigmentar; somente com a sua colaboração a execução desse projeto foi possível. Juntos, acreditamos que a pesquisa é uma grande ferramenta para o conhecimento científico.

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo, dermatologista, professor e chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), pela oportunidade de participar do Programa de Pós Graduação desta universidade. Desde os tempos de preceptoria na residência médica, me conquista pelo seu conhecimento científico, ético e além de tudo, moral.

À Profa. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau, minha coorientadora, dermatologista, professora do Serviço de Dermatologia da UFCSPA, pela chance do desenvolvimento desse projeto. Obrigada pela amizade, apoio e inúmeras tardes despendidas nas diferentes etapas desse projeto.

Ao Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen, médico geneticista e professor da UFCSPA, pelo carinho, disponibilidade e pela amigável recepção no Serviço de Genética da UFCSPA.

À Profa. Dra. Marilu Fiegenbaum, farmacêutica e professora da UFCSPA, pela ajuda no desenvolvimento do projeto, nos aspectos de Biologia Molecular.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Pereira Duquia, dermatologista, professor do Serviço de Dermatologia da UFCSPA, pela disposição e contribuição na análise de dados.

Agradeço aos seguintes profissionais da UFCSPA também envolvidos neste projeto: Fernanda Diffini Santa Maria e Marcia Angelica Peter Maahs (dentistas); Giovanni Marcos Travi, Carolina Wiltgen Campos e André Moraes Freitas (oftalmologistas); Sheila Tamanini de Almeida (fonoaudióloga); e Júlia Kanaan Recuero e Luana Bringhenti (acadêmicas do curso de Medicina).

Ao pessoal do laboratório de genética, que me recebeu de braços abertos: Vera Lúcia Torres Andrade, Dra. Alessandra Pawelec, Dra. Carla Graziadio, Dr. Reinaldo da Luna de Omena Filho, Dr. Vinícius Freitas de Mattos, Juliane Nascimento da Silva e Patrícia Trevisan. Agradeço, em especial, ao Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa, pela sua disponibilidade e pela sua ajuda na elaboração deste material.

À minha mãe, Dra. Rosane Schermann Poziomczyk, pela sua eterna paciência e pelo auxílio prestado. Ao meu pai, Luiz Guilherme Poziomczyk, que apesar de não estar mais fisicamente presente, continua me iluminando. Ao meu irmão, Fernando Schermann Poziomczyk, e à minha cunhada, Camila Luz, pelo apoio. Às minhas avós Flora Schermann e Ida Poziomczyk, pelos exemplos de liderança e de perseverança.

Agradeço ao meu namorado, Márcio Pikelhaizen Câmara, pela atenção e carinho nos momentos difíceis desse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, pela ótima formação, e à sua secretária, Maristela Pasin, pelo empenho no seu trabalho.

Sumário

| | |
|---|-----|
| I. Lista de abreviaturas | VII |
| II. Resumo da dissertação | X |
| 1. Introdução | 12 |
| 1.1. Aspectos históricos da Incontinência Pigmentar | 12 |
| 1.2. Herança | 13 |
| 1.2.1 Gene <i>NEMO</i> | 16 |
| 1.2.2. O papel do NF- κ B | 16 |
| 1.3. Achados clínicos | 19 |
| 1.3.1. Manifestações cutâneas | 20 |
| 1.3.2. Tricoses | 26 |
| 1.3.3. Anormalidades ungueais | 27 |
| 1.3.4. Anormalidades dentárias | 27 |
| 1.3.5. Manifestações oculares | 29 |
| 1.3.6. Manifestações neurológicas | 31 |
| 1.3.7. Manifestações cardiovasculares..... | 35 |
| 1.3.8. Manifestações musculoesqueléticas | 34 |
| 1.3.9. Manifestações mamárias | 36 |
| 1.3.10. Anormalidades bucais | 36 |
| 1.3.11. Anormalidades imunológicas | 36 |
| 1.4. Achados histopatológicos e laboratoriais | 37 |
| 1.5. Diagnóstico | 39 |
| 1.5.1. Diagnóstico diferencial | 41 |
| 1.6. Tratamento | 42 |
| 1.7. Aconselhamento genético | 45 |

| | |
|---|-----|
| 1.8. Referências bibliográficas | 47 |
| 2. Objetivos | 62 |
| 3. Artigo científico redigido em inglês | 63 |
| 3.1. Abstract | 64 |
| 3.2. Introduction | 66 |
| 3.3. Methods | 67 |
| 3.4. Results | 68 |
| 3.5. Discussion | 74 |
| 3.6. Acknowledgments | 82 |
| 3.7. Figure 1 | 83 |
| 3.8. Tables | 84 |
| 3.9. Bibliography | 89 |
| 4. Considerações finais | 98 |
| 5. Anexos | 100 |
| 5.1. Artigo científico aceito para publicação | 100 |
| 5.2. Caso clínico apresentado em Jornada | 100 |
| 5.3. Pôster apresentado em Congresso | 100 |
| 5.4. Protocolo de avaliação | 101 |
| 5.5. Aceite do Comitê de Ética | 107 |

I. Lista de abreviaturas

ATM: proteína mutada na ataxia telangectasia, do inglês *ataxia telangectasia-mutated protein*

AVC: acidente vascular cerebral

c-IAP-1: do inglês *cellular inhibitor of apoptosis 1*

c-IAP-2: do inglês *cellular inhibitor of apoptosis 2*

DNA: ácido desoxirribonucleico

ELAM-1: do inglês *endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*

EEG: eletroencefalograma

GM-CSF: do inglês *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

H-E: hematoxilina e eosina

ICAM-1: do inglês *intercellular adhesion molecule 1*

IFN- α : interferon alfa

IFN- β : interferon beta

I κ B: do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta*

I κ B κ G: do inglês *inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma*

I κ B α : do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta alfa*

I κ B β : do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta beta*

I κ B ϵ : do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta epsilon*

IKK: do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta kinase*

IKK1: do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta kinase 1*

IKK2: do inglês *inhibitor of nuclear factor kappa beta kinase 2*

IKK α = I κ B α

IKK β = I κ B β

IL-1: interleucina 1

IL-2: interleucina 2

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IP: incontinência pigmentar

IP1: incontinência pigmentar tipo 1

IP2: incontinência pigmentar tipo 2

kDa: quilodáton

LPS: lipopolissacarídeo

Mad-CAM-1: do inglês *mucosal addressin cell adhesion molecule 1*

NEMO: do inglês *NF- κ B essential modifier*

NF κ : do inglês *nuclear factor kappa*

NF- κ B: do inglês *nuclear factor kappa beta*

NF- κ B1: do inglês *nuclear factor kappa beta 1*

P: fósforo

PCR: do inglês *polymerase chain reaction*

p50: proteína p50 ou NF- κ B1

p65: proteína p65 ou RelA

RM: ressonância magnética

RMA: ressonância magnética com angiograma

RMI: ressonância magnética por imagem

SNC: sistema nervoso central

TC: tomografia computadorizada

TLR2: do inglês *toll-like receptor 2*

TNF- α : do inglês *tumor necrosis factor alfa*

TRAF-1: do inglês *TNF receptor-associated factor 1*

TRAF-2: do inglês *TNF receptor-associated factor 2*

VCAM: do inglês *vascular cell adhesion molecule*

II. Resumo da Tese

Introdução: A Incontinência Pigmentar (IP) é uma doença rara. Há acometimento cutâneo em mais de 90% dos pacientes, podendo acometer também outros tecidos ectodérmicos. As mutações que ocasionam a IP afetam a proteína NEMO, causando uma perda de sua função. A avaliação clínica planejada do paciente e de seus familiares deve otimizar os cuidados com a saúde geral dos portadores. São escassos os estudos brasileiros transversais e longitudinais a cerca do assunto.

Objetivos: Verificar as características clínicas e os principais aspectos da história familiar e gestacional de indivíduos com fenótipo de IP.

Materiais e Métodos: Revisão dos prontuários de pacientes pediátricos com diagnóstico de IP, desde o nascimento, entre 2003 e 2012, do Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Brasil. Pacientes e seus familiares, após a confirmação da doença, foram submetidos a uma avaliação contemporânea dos aspectos dermatológicos, genéticos, oftalmológicos, neurológicos e odontológicos.

Resultados: A amostra constituiu-se de 20 pacientes, entre eles, 13 pediátricos. Observaram-se lesões do estágio I em 84,6% dos casos, do II, em 69,2%, do III em 100% e do IV em 7,6%. Acometimento dentário ocorreu em 62,5% da amostra; ocular, em 11,1%; e neurológico, em 25,3%. Dentre os sete familiares afetados pela doença, 85,7% possuíam lesões do estágio IV e 14,2% do estágio III. Anormalidades dentárias foram observadas em 71,4% e alterações oculares em todos. Nenhuma alteração neurológica foi encontrada.

Mais da metade pacientes pediátricos (61,5%) apresentava história familiar de IP.

Conclusão: As características do pré-natal, do nascimento e do desenvolvimento ponderal dos pacientes com fenótipo de IP foram semelhantes às encontradas na população em geral. As manifestações cutâneas, dentárias, oftalmológicas e neurológicas dos afetados foram relativamente similares às descritas na literatura. Devido ao possível acometimento extracutâneo da doença, é muito importante o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar.

1. Introdução

A Incontinência Pigmentar (IP), conhecida como Síndrome de Bloch-Sulzberger, é uma doença rara, na qual há acometimento cutâneo em todos os pacientes e pode acometer também outros tecidos de origem ectodérmica, como sistema nervoso central, olhos, dentes, cabelos e unhas, entre outros (Chang e cols., 2008).

A doença possui um padrão de herança dominante ligada ao X, sendo geralmente letal para fetos do sexo masculino. Porém, há relatos de alguns casos da doença em pacientes do sexo masculino (Buinauskaite e cols., 2010).

Os achados dermatológicos ocorrem em quatro fases sucessivas, seguindo as linhas de Blaschko: fase 1, com vesículas sobre base eritematosa; fase 2, com lesões verrucosas hiperkeratóticas; fase 3, com manchas hipercrômicas; e fase 4, caracterizada por lesões hipocrômicas atróficas. As lesões não necessariamente ocorrem nos locais das lesões das fases anteriores (Landy e Donnai, 1993).

O nome IP remete às características histológicas da doença: incontinência de melanina na camada basal da epiderme e na derme superficial (Jabbari e cols., 2010).

1.1. Aspectos históricos da IP

O primeiro caso de IP foi descrito na literatura em 1906. Tratava-se de uma menina com alterações da pigmentação cutânea associada com deficiência mental e tetraplegia (Garrod, 1906).

Bloch e Sulzberger definiram a condição, em 1926 e 1928, respectivamente, como uma síndrome clínica (Bloch, 1926; Sulzberger, 1928). Bloch descreveu o caso de uma paciente de dois anos de idade da seguinte maneira: “The whole picture has something capricious and artificial about it, as if someone had painted completely irregular patterns on the skin” (Bloch, 1926); Sulzberger e cols., em 1938, reuniram mais dados sobre o caso e publicaram-o na literatura em língua inglesa (Sulzberger e cols., 1938). Surge a denominação “Síndrome de Bloch-Sulzberger”.

No ano de 2000, a Organização Internacional da Incontinência Pigmentar ratificou a associação da IP com mutações no gene *NEMO*, mapeado em Xq28. Essa mutação se referia à IP clássica, anteriormente referida como IP2 ou familiar. A antiga IP1 ou esporádica se referia, na verdade, à hipomelanose de Ito.

1.2. Herança

A IP é uma genodermatose rara, com incidência de um em cada 50.000 nascidos vivos (Aradhy e cols, 2001a). Ela é herdada de forma dominante ligada ao X, com expressividade variável. Apesar disso, a maior parte dos casos é esporádica (Hadj-Rabia e cols., 2003; Fusco e cols., 2004). Em 80% dos casos esporádicos as mutações possuem origem paterna (Kirchman e cols., 1995; Smahi e cols., 2000).

As mutações que causam IP afetam a proteína NEMO, levando a uma perda de sua função (Smahi e cols., 2000). As mutações no gene *NEMO* podem ser identificadas em aproximadamente 70% dos pacientes com IP. Em

60 a 88% desses pacientes, identifica-se uma deleção dos exons 4-10, codificadores de uma sequência de 130 aminoácidos. (Fusco e cols., 2004; Ardelean e Pope, 2006).

A presença de uma cópia mutante desse gene ligado ao cromossomo X é geralmente letal para os homens no período embrionário (Ardelean e Pope, 2006). As mulheres apresentam expressão fenotípica variável, o que é atribuível a um mosaicismo funcional resultante do processo de lionização, como é visto em outras doenças ligadas ao X (Hamm, 1999; Moss, 1999).

Acometimento no sexo masculino

O padrão de herança dominante ligada ao X está associado com morte intrauterina dos fetos masculinos. A razão entre mulheres e homens afetados é de 37:1,20 (Carney, 1976). No entanto, existiam 40 casos publicados de meninos com IP, até o ano de 2006 (Ardelean e Pope, 2006).

O Consórcio Internacional de IP propôs três mecanismos de sobrevivência dos homens portadores da mutação em *NEMO* (Smahi e cols., 2000):

1) presença de alelos hipomórficos: o conceito de alelos hipomórficos ou de mutação 'mais suave' explica a sobrevivência de pacientes do sexo masculino em famílias com a mutação no gene *NEMO* (Aradhya e cols., 2001b; Kenwrick e cols., 2001). Exemplo: descrição de um paciente do sexo masculino com características típicas de IP e diagnóstico compatível com displasia ectodérmica hipodérmica com deficiência imunológica (Mansour e cols., 2001).

Alguns autores sugerem esse tipo de displasia ectodérmica é uma variante leve de IP (Aradhya e cols., 2001b).

2) cariótipo 47,XXY (síndrome de Klinefelter): seis casos de IP no sexo masculino associados à síndrome de Klinefelter foram publicados na literatura (Prendiville e cols., 1989; Fowel e cols., 1992; Kenwrick e cols., 2001).

3) mosaicismo somático: depois de 1993, cinco pacientes do sexo masculino com IP e com as características clínicas correspondentes aos critérios de Landy e Donnai foram diagnosticados com a mutação no gene *NEMO*.

Em 2002, Berlin e cols. observaram que o comprometimento da doença tende a ser menos grave nos pacientes masculinos após verificar o acometimento cutâneo unilateral em 15% dos pacientes descritos na literatura. Já em 2006, Ardelean e Pope relataram que, com base nos dados disponíveis, o envolvimento unilateral não parece representar um fenótipo mais leve da doença.

A alteração dentária é a manifestação extracutânea mais frequentemente observada em pacientes do sexo masculino (40%), seguida de alterações em cabelos, olhos e sistema nervoso central (30%) (Ardelean e Pope, 2006). Após analisar a descrição dos casos publicados na literatura, observa-se que o fenótipo masculino de IP tem características clinicopatológicas semelhantes às do fenótipo feminino.

O estudo molecular dos casos masculinos da doença provavelmente permitirá compreender melhor essa condição.

1.2.1. Gene *NEMO*

O gene *NEMO/IKBKG* (inibidor da *kappa* quinase *B gamma*) está localizado na região Xq28 do braço longo do cromossomo X (Figura 1). Ele tem tamanho inferior à maioria dos genes, contendo cerca de 23 mil pares de bases, sendo responsável pela produção do NF- κ B (fator nuclear *kappa B*).



Figura 1. Localização genômica do gene *NEMO* em q28 no cromossomo X. Retirada de Human Gene Cards Compendium
<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NFKB1&search=NFKB>.

1.2.2. O papel do NF- κ B

O fator de transcrição nuclear *kappa B* (NF- κ B) é uma proteína reguladora da expressão gênica de imunoglobulinas em linfócitos B, da resposta imune e do *stress* genotóxico, de reações inflamatórias, de adesão celular e da proteção contra a apoptose. Além disso, participa do controle de outros produtos de genes, como o *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF); moléculas de adesão celular como *mucosal addressin cell adhesion molecule 1* (Mad-CAM-1), *endothelial-leukocyte adhesion molecule 1* (ELAM-1), *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) e *vascular cell adhesion molecule* (VCAM); citocinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2),

interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), *tumor necrosis factor alfa* (TNF- α), *interferon alfa* (IFN- α), *interferon beta* (IFN- β) e moléculas antiapoptóticas: *TNF receptor-associated factor 1* (TRAF-1), *TNF receptor-associated factor 2* (TRAF-2), *cellular inhibitor of apoptosis 1* (c-IAP-1) e *cellular inhibitor of apoptosis 2* (c-IAP-2). (Stein e Yang, 1995; Baldwin, 1996; Gerritsen e cols., 1997; Wang e cols., 1998).

O NF- κ B pode ser ativado por uma variedade de estímulos extracelulares, como citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1), fatores ativadores de linfócitos B e T, fatores de crescimento, medicamentos, hormônios, bactérias, fungos e vírus e suas respectivas proteínas e polissacarídeos, e parasitas eucarióticos. Também pode ser induzido pelo *stress* fisiológico, físico e oxidativo, pelo fumo e agentes químicos (Brown e cols., 1995; Gilmore, 1999; Carlsen e cols., 2002; D'Acquisto e cols., 2002; Fusco e cols., 2004; Schnur, 2004; Courtois, 2005).

A ativação de NF- κ B compreende a manutenção de membros da família NF- κ B no citoplasma celular ligados a inibidores de NF- κ B (I κ B) que previnem a entrada do fator de transcrição ao núcleo (Figura 2). Durante a ativação celular, sinais gerados acarretam a ativação do complexo kinase I κ B (IKK), que fosforila I κ B; a I κ B fosforilada é ubiquinada e degradada, inibindo a dimerização e translocação do NF- κ B ao núcleo. Ativo, o NF- κ B é translocado para o núcleo, como um elemento regulador de transcrição gênica, ligando-se aos elementos alvos cis ou elementos alvos trans (Smith e cols., 1996; Siebenlist e cols., 2005).

O NF- κ B é um heterodímero composto por duas subunidades, uma proteína de 50 kDa, chamada de p50 ou NF- κ B1 e uma outra de 65 kDa chamada de p65 ou RelA, as quais representam o protótipo clássico do NF- κ B (Baeuerle e Henkel, 1994). Existe uma proteína de 60 a 70 kDa com atividade inibitória chamada de I κ B (Verma e cols., 1995; Verma e Stevenson, 1997) que associa-se a dímeros de NF- κ B, formando trímeros (p50/p65/I κ B) que impedem que o NF- κ B se ligue ao DNA após sua entrada no núcleo, além de reter este complexo no citoplasma (Baeuerle e Baltimore, 1988). Na maioria das células, NF- κ B encontra-se em uma forma inativa no citoplasma, associada com proteínas inibitórias da família I κ B, I κ B α , I κ B β e I κ B ϵ . A molécula I κ B é fosforilada em dois resíduos de serina, conduzindo a liberação do heterodímero, e a porção inibitória I κ B é degradada no proteossomo (Traenckner e cols., 1994) após a ubiquinação, e NF- κ B penetra no núcleo e ativa genes alvo de transcrição nuclear (Moynagh, 2005).

Existem duas subunidades catalíticas de I κ B, IKK α /IKK1 e IKK β /IKK2, homólogas às quinases, contendo um domínio N-terminal, um domínio dupla hélice e um domínio zíper de leucina. NEMO (NF- κ B essencial modulator) é outra molécula que faz parte deste complexo, inicialmente identificado como IKK γ . Linhagens celulares defeituosas da molécula NEMO apresentam um pequeno complexo que contém IKK1 e IKK2, que não é capaz de responder a estímulos externos. A completa inibição da atividade de NF- κ B acarreta mortalidade neonatal e apoptose induzida por TNF- α em modelos genéticos (Tas e cols., 2005).

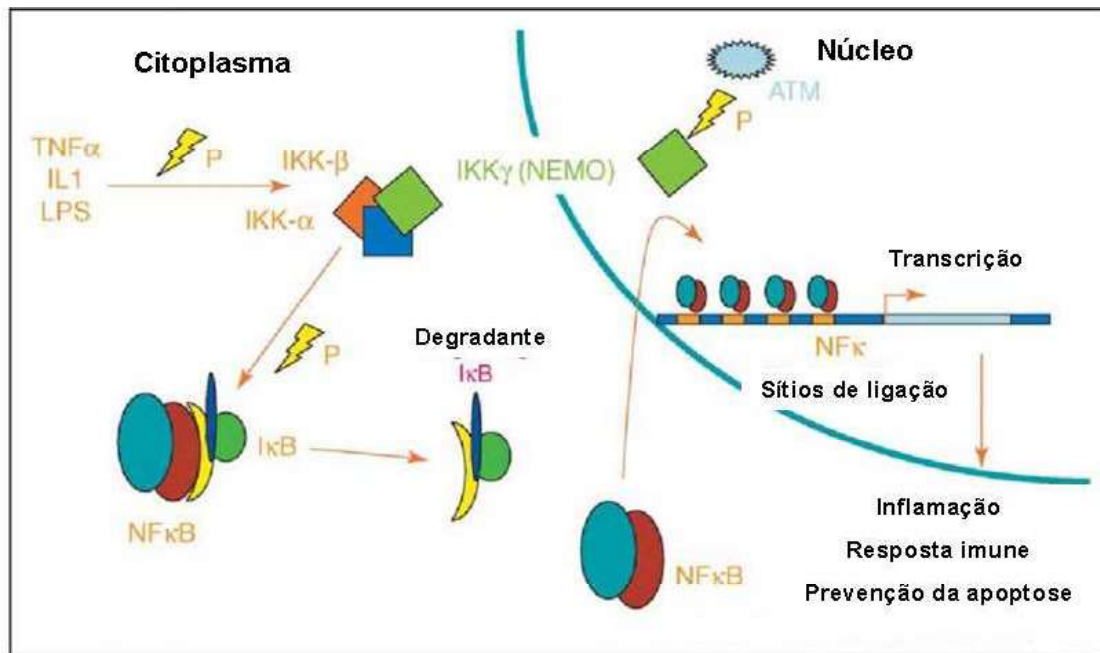


Figura 2. NEMO e a via NF- κ B. Adaptada de Nelson (2006).

1.3. Achados clínicos

A IP é caracterizada por ocasionar defeitos de estruturas derivadas do ectoderma, incluindo pele, dentes, cabelos, unhas, olhos e sistema nervoso. Outras alterações clínicas também podem ocorrer, como anomalias músculo-esqueléticas (Carney, 1976; Landy e Donnai, 1993; Hadj-Rabia e cols., 2003). Os sintomas variam consideravelmente, mesmo dentro de famílias afetadas e entre gêmeos idênticos, e ocorrem, muito provavelmente, devido à inativação aleatória do cromossomo X (Tanaka e cols., 1990). Em uma revisão de 653 pacientes com IP, 79,8% deles apresentavam também alterações extracutâneas tais como defeitos nos dentes, cabelos, olhos, sistema nervoso central, e anormalidades estruturais de desenvolvimento (Carney, 1976).

1.3.1. Manifestações cutâneas

Fase ou Estágio 1 - Vesicular, Vesicobolhoso ou Inflamatório

A fase 1 ocorre em 90% dos casos e se caracteriza por vesículas, geralmente precedidas por eritema, com distribuição linear de acordo com as linhas de Blaschko, que ocorrem em qualquer parte do corpo, mas tendem a poupar a face (Jackson, 1976) (Figura 3). Podem ocorrer lesões do tipo pústulas (Cohen, 1994). As lesões se desenvolvem geralmente no tronco e extremidades (64%) ou somente extremidades (33%). As lesões da primeira fase surgem dentro das duas primeiras semanas de vida em 92% dos casos (Phan e cols., 2005). Muitas vezes, as lesões acometem apenas um hemitorço. Resolução de algumas lesões e surgimento de novas no mesmo ou em outro local durante esse período podem ocorrer. As lesões desta fase costumam ocorrer até os 4 meses de idade (Hadj-Rabia e cols., 2003). Esta fase inflamatória inicial é acompanhada por infiltração maciça de eosinófilos na epiderme e pode ocorrer leucocitose no sangue periférico com até 65% de eosinófilos (Hadj-Rabia e cols, 2003).



Figura 3. Fase 1: lesões vesico-bolhosas seguindo as linhas de Blaschko em um recém-nascido com IP. Foto do autor.

Recorrência

A fase inflamatória vesico-bolhosa da IP pode recorrer, ainda que raramente; geralmente com resolução mais rápida e apresentação mais leve do que a erupção inicial (Sahn e Davidson, 1994; Pfau e Landthaler, 1995; De Argila e cols., 1996). As recorrências costumam ocorrer concomitantemente a doenças febris agudas da infância (Bodak e cols., 2003). A reativação das lesões pode ocorrer após estímulos físicos tais como nitrogênio líquido ou laser (Catalano e cols., 1990; Nagase e cols., 1997). Há casos sem relação com fatores precipitantes (Van Leeuwen e cols., 2000).

Em 2003, Bodak e cols sugeriram a possibilidade de que este fenômeno de recorrência possa ser explicado pela persistência de algumas células residuais com deficiência de IKK γ , e que alguns fatores desencadeantes, tais como febre ou infecções, possam provocar novas crises de lesões de pele, até que as células modificadas sejam completamente eliminadas.

Fase ou Estágio 2 - Verrucoso ou Hiperkeratótico

As lesões hiperkeratóticas típicas da fase 2 ocorrem em 80% dos pacientes e podem estar presentes desde o nascimento, mas geralmente surgem entre a segunda e a sexta semana de vida. Elas se caracterizam por apresentarem-se em placas hiperqueratóticas verrucosas lineares (Landy e Donnai, 1993) (Figura 4). Elas acometem geralmente os membros distais, podendo ocorrer também na face e no couro cabeludo, quando as vesículas/bolhas da fase anterior começam a cicatrizar, após várias semanas (Carney, 1976). Essas lesões podem não ocorrer ou podem estar presentes de forma muito discreta, permanecendo despercebidas. Esta fase comumente resolve-se por volta dos seis meses de idade, em 80% dos casos. (O'Brien e Feingold, 1985).



Figura 4. Fase 2: lesões hiperkeratóticas verrucosas lineares em membro inferior esquerdo de um paciente com seis meses de idade. Foto do autor.

Fase ou Estágio 3 – Hiperpigmentado

A fase 3 é a fase mais clássica da doença e constitui “a marca da IP”, ocorrendo em 98% dos casos. Sua presença e extensão são variáveis, desde um leve acometimento a um envolvimento extenso da pele. Caracteriza-se pelo surgimento de lesões hiperpigmentadas com forma de estrias ou espirais que seguem as linhas de Blaschko (Happle, 1993) (Figura 5). As lesões características surgem entre 12 e 26 semanas de vida, com aparecimento gradual após o desaparecimento das bolhas, tornando-se mais escuras ao longo de semanas ou meses. As lesões ocorrem no tronco e membros em 65% e somente no tronco em 27% dos casos (Chen, 2006). A hiperpigmentação da virilha e das axilas pode ocorrer e os mamilos podem estar afetados. A distribuição destas lesões é muitas vezes relacionada com a distribuição da erupção vesicular anterior. As lesões hiperpigmentadas podem permanecer estabilizadas por um determinado período, envolvendo gradativamente durante a

infância e a adolescência. Com a idade de 16 anos, a maior parte destas lesões pigmentadas já desapareceu (Baddour e cols., 1981). Ocasionalmente, elas persistem e podem se tornar permanentes, geralmente nas regiões inguinais. Muitas vezes não há delimitação entre as fases e as características dos diferentes estágios ocorrem simultaneamente (Landy e Donnai, 1993).



Figura 5. Fase 3: manchas hiperocrômicas espiraladas seguindo as linhas de Blaschko em uma paciente de seis meses de idade. Foto do autor.

Fase ou Estágio 4 – Atrófico ou Hipocrômico

O quarta fase da doença ocorre em 42% dos pacientes. As lesões típicas caracterizam-se por serem máculas lineares hipocrômicas, atróficas e sem pelos (ausência de anexos cutâneos). São mais bem observadas em adolescentes ou adultos e são permanentes (Figura 6). As características da

quarta fase podem estar presentes antes que a hiperpigmentação tenha desaparecido completamente (Zillikens e cols., 1991). A localização mais comum das máculas é a região posterior das pernas (Wiley e Frias, 1974). Moss e Ince (1987) observaram que o contraste das lesões com a pele normal ocorre, provavelmente, devido à falta de folículos pilosos e vascularização reduzida, sendo a diferença na pigmentação um fator menor, o que explicaria o fato de alguns pacientes afirmarem que há diminuição do contraste das lesões em relação à pele normal quando a pele está bronzeada.

As lesões desta fase podem ser muito discretas a ponto de serem reconhecidas somente quando se investiga um familiar de uma criança afetada (Pfau e Landthaler, 1995; De Argila e cols., 1996).



Figura 6. Fase 4: manchas hipocrômicas lineares com ausência de pelos em tronco e membros. Foto do autor.

1.3.2. Tricoses

A alopecia em vértice é a manifestação mais comum no couro cabeludo (50% dos pacientes) (Figura 7) e pode passar despercebida. Geralmente ocorre após inflamação e vesiculação no local e é cicatricial. Pode ser também atribuída às linhas de Blachko no couro cabeludo, sendo um fenômeno secundário ao processo de lionização (Carney, 1976; Landy e Donnai, 1993; Chan e cols., 2003; Hadj-Rabia e cols., 2003).

Os cabelos podem ser escassos na primeira infância e mais tarde possuir uma aparência sem brilho, secos e frágeis (Landy e Donnai, 1993). Por sua vez, ausência ou hipoplasia de sobrancelhas e cílios também podem ser observadas nos pacientes com IP (Chen, 2006).



Figura 7. Placa de alopecia em vértice de paciente com um ano e seis meses de idade. Foto do autor.

1.3.3. Anormalidades ungueais

Alterações das unhas afetam entre 7 a 40% dos casos. A onicodistrofia pode envolver todas as unhas das mãos e dos pés ou apenas algumas unhas específicas. As alterações geralmente se iniciam na infância e tendem a regredir ou desaparecer com a idade. As alterações encontradas são fendas longitudinais ou transversais, coiloníquia, coloração amarelada, hiperkeratose e onicolise. As unhas tendem a ser frágeis e quebradiças (Nicolaou e Graham-Brown, 2003).

Tumores subungueais benignos diskeratóticos ocorrem em alguns casos. Eles são considerados uma manifestação tardia da doença compatível com lesões da fase verrucosa. As lesões costumam aparecer após a puberdade e são mais frequentes nos dedos das mãos do que nos dedos dos pés. Estes tumores podem destruir a falange distal subjacente e os pacientes geralmente procuram tratamento por causa de dor intensa e incapacidade. Histologicamente, esses tumores apresentam características que se assemelham à fase verrucosa da IP cutânea (Montes e cols., 2004). A revisão da literatura demonstra que não há casos de recorrência das lesões em locais de tumores previamente excisados. (Hartman, 1966; Mascaró e cols., 1985; Simmons e cols., 1986; Adeniran e cols., 1993; Abimelec e cols., 1995; Montes e cols., 2004).

1.3.4. Alterações dentárias

Anormalidades dentárias estão presentes em mais de 60% dos pacientes maiores de um ano de idade (Himmelhoch e cols., 1987; Minic e cols.,

2006). De acordo com Russel e Finn (1967), as manifestações dentárias consistem em uma tríade caracterizada pela ausência de dentes, dentes cônicos com cúspides extras e erupção retardada. Porém, esses achados não são patognomônicos desta síndrome, pois os mesmos sinais podem estar presentes em outras doenças, como displasia ectodérmica ou sífilis congênita (Gorlin e Anderson, 1960).

A alteração mais comum na IP é a anodontia parcial (43,1% dos pacientes afetados), seguida por dentes pequenos e cônicos (30%) (Figura 8) e atraso na erupção dentária (18%) (Carney e Carney, 1970).

Alterações na mineralização e esmalte dos dentes é um achado frequente. O desenvolvimento precoce de cáries pode ocorrer e está associado à higiene dental inadequada (Afshar e cols., 2012). Também pode ocorrer a presença de cúspides anormais ou supernumerárias em um dente incisivo central, tal como descrito por Tomonori e Haruhhisa (1991). As anomalias dentárias são permanentes e assim podem ser úteis como achados diagnósticos em pacientes mais velhos (Macey-Dare e Goodman, 1999; Mues e cols., 2009).



Figura 8. Dentes cônicos em paciente de cinco anos de idade. Foto do autor.

1.3.5. Manifestações oculares

As alterações oculares possuem grave potencial de morbidade e afetam em média 35% dos pacientes com IP. A cegueira pode afetar 7,5% dos pacientes (Holmström e Thorén, 2000).

O achado não retiniano mais comum é o estrabismo, que ocorre em cerca de 8% dos casos (Carney, 1976; Hadj-Rabia e cols., 2003). Atrofia do nervo óptico (4%), catarata congênita (4%), pseudoglioma (3,5%) e microftalmia (3%) também são achados nestes pacientes (Brown, 1988; Chen, 2006). Outras alterações mais raras são pigmentação da conjuntiva, hipoplasia da íris, ceratite, nistagmo, uveíte, anoftalmia (Chen, 2006).

As manifestações retinianas incluem hipoplasia foveal, hipopigmentação do epitélio pigmentado da retina, avascularização retiniana periférica,

neovascularização, hemorragia vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento de retina; o descolamento de retina ocorre em cerca de 3% dos casos (Goldberg, 1998; Jandek e cols., 2004).

Através do exame oftalmoscópico direto da retina, visualizam-se as alterações vasculares características e diagnósticas da doença. Hemorragia e descolamento de retina também podem ocorrer. A retina compartilha uma origem comum embriológica com o cérebro e, como ele, não se regenera após isquemia (Nishimura e cols., 1980).

A fisiopatologia das lesões retinianas não é totalmente compreendida. As alterações vasculares parecem ter início nas primeiras semanas de vida e progridem após o nascimento por semanas ou meses, com isquemia irreversível e, posteriormente, neovascularização. Esse processo pode estabilizar em qualquer estágio, deixando inúmeras sequelas (Nishimura e cols., 1980; Brown, 1988; Catalano e cols., 1990; Goldberg e Custis, 1993). Segundo Nishimura e cols. (1980), ocorre uma alteração no epitélio pigmentar da retina, levando à displasia. Por outro lado, Brown (1988) defende que a isquemia retiniana pode ser resultado de um fator angiogênico. Já Catalano e cols (1990) descrevem alterações enzimáticas e inflamatórias, as quais estimulam uma proliferação fibrovascular anormal e consequente displasia retiniana.

A isquemia macular progressiva pode ocorrer na síndrome, e seria o início da vasculopatia típica da doença com consequente neovascularização e descolamento tracional da retina. É possível que a eosinofilia na fase inicial da doença possa contribuir para o aumento de viscosidade nos leitos capilares

perifoveais e periféricos da retina, assim como nos vasos sanguíneos cerebrais, resultando em obstrução vascular (Goldberg, 1998).

A angiofluoresceinografia permite o diagnóstico e determinação do local da isquemia retiniana. Os sinais angiográficos representam uma alteração típica no epitélio pigmentar da retina e difusão do corante ao nível das anastomoses arteriovenosas na região foveal associada à hipoplasia foveal (Tnacheri Ouazzani e cols., 2007).

O estudo histopatológico da retina de pacientes com IP demonstra a deposição perivascular de eosinófilos juntamente com degeneração das células endoteliais no interior de vasos sanguíneos (Goldberg e Custis, 1993).

1.3.6. Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas ocorrem em aproximadamente um terço dos casos de IP (Carney, 1976; Hadj-Rabia e cols., 2003). Elas não estão presentes nos critérios clínicos de Landy e Donnai (1993), mas podem ter um grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes. Postula-se que exista relação entre a gravidade dos achados oftalmológicos e o fenótipo neurológico (Phan e cols., 2005).

Landy e Donnai (1993), a partir de sua experiência com 100 pacientes, referem que a incidência global de deficiência intelectual ou física é inferior a 10%, com uma maior incidência de deficiência intelectual nos casos esporádicos (15%) em comparação com os casos familiares (3%).

As convulsões são a manifestação mais frequente, ocorrendo em cerca de 13% dos casos. O tipo mais comum de crise é a focal clônica. Os padrões de eletroencefalograma (EEG), no entanto, não são específicos e podem refletir vários tipos de danos cerebrais. Os pacientes podem tanto apresentar uma crise única nas primeiras semanas de vida quanto desenvolver epilepsia (Hadj-Rabia e cols., 2003; Ehrenreich e cols., 2007).

Outros achados neurológicos são retardo mental (12%), paralisia espástica ou paralítica (11%), retardo motor (7,5%) e microcefalia (5%). Manifestações pouco frequentes incluem ataxia cerebelar, surdez congênita e paresia muscular (Kasai e cols., 1997).

A manifestação neurológica inicial é relatada por muitos autores como "pseudoencefalite", com manifestações neurológicas agudas, às vezes associadas a um estado de coma e apnéia, imitando encefalite. Evidência de necrose cerebral e infartos múltiplos são relatados (Hennel e cols., 2003; Wolf e cols., 2005; Abe e cols., 2011).

Exames de imagem demonstram achados de leucomalácia periventricular (alteração mais frequente), atrofia cerebral, infartos isquêmicos ou hemorrágicos (podem ser bilaterais), porencefalia, alargamento dos ventrículos laterais, hipoplasia de corpo caloso, aumento dos espaços de Virchow Robin e atraso na mielinização (Lee e cols., 1995; Fiorillo e cols., 2003; Porksen e cols., 2004; Wolf e cols., 2005). Em alguns pacientes, as mudanças na substância branca levam à formação de cisto ou cavidade (Pascual-Castroviejo e cols., 2006; Meuwissen e Mancini, 2012). Postula-se que a responsável por essas alterações seja uma encefalopatia subjacente,

mas a presença de doença infecciosa ou inflamatória não foi identificada (Meuwissen e Mancini, 2012).

A IP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de convulsão e acidentes vasculares cerebrais (AVCs) no período neonatal.

O momento do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na Incontinência Pigmentar não está claramente definido. As manifestações do SNC, particularmente as convulsões, foram documentadas na primeira semana de vida (Shuper e cols., 1990; Lee e cols., 1995; Aydingoz e Midia, 1998), no primeiro ano (Aydingoz e Midia, 1998) e mais tarde na infância (Lee e cols., 1995). A encefalopatia difusa foi observada no período neonatal (Shuper e cols., 1990).

Tendo em vista que os sintomas neurológicos clínicos se iniciam no período neonatal e que a grande maioria das alterações cutâneas aparecem nas primeiras seis semanas de vida, propõe-se que as lesões do SNC iniciam seu desenvolvimento neste momento. Esta ideia é apoiada por Yoshikawa e cols. (2000), que fazem o relato de um caso no qual as alterações na ressonância magnética com um mês de idade desapareceram na imagem repetida em sete meses.

A primeira descrição de ressonância magnética (RM) em pacientes com IP foi realizada por Shuper e cols. (1990), que descreveram um bebê de três dias de idade, inicialmente avaliado com tomografia computadorizada e posteriormente, no 13^o dia de vida, com RM. Ele apresentava necrose hemorrágica difusa do lado direito do cérebro. Quando realizada em crianças mais velhas, a RM costuma demonstrar anormalidades císticas e lesões

crônicas da substância branca periventricular (Lee e cols., 1995; Kasai e cols., 1997; Aydingoz e Midia, 1998).

Os mecanismos patogênicos potenciais propostos para a lesão do SNC em Incontinência Pigmentar são de natureza inflamatória, destrutiva, vascular e processos infecciosos (Carney, 1976; Siemes e cols., 1978; Shupper e cols., 1990; Cohen, 1994).

Os infartos microvasculares hemorrágicos na substância branca periventricular e as mudanças associadas na RM de diminuição da ramificação e enchimento de vasos intracerebrais são indicativos de um processo microangiopático (Meuwissen e Mancini, 2012).

Os achados neuropatológicos na IP são inconsistentes, com alguns autores sugerindo uma origem inflamatória (Cohen, 1987) e outros que não observam nenhuma evidência de inflamação (Siemes e cols., 1978; Shuper e cols., 1990).

Siemes e cols. (1978) relataram o caso de dois irmãos com Incontinência Pigmentar com evidências macroscópicas de necrose hemorrágica e hemorragia perivenosa e capilar, com conseqüente congestão vascular na substância branca cerebral. A evidência de inflamação em torno da hemorragia foi considerada como um fenômeno secundário.

A ressonância magnética com angiograma (RMA) é uma importante ferramenta para avaliar a vasculopatia cerebral. Recentemente, foi demonstrado que a RMA tem sensibilidade similar para doença arterial cerebral ou AVC na infância, enquanto que a sensibilidade da RMA para pequenos vasos da doença continua a ser controversa (Husson e cols., 2002).

Estudos com RMA em pacientes com IP são raros. Pelligrino e Shah (1994) estudaram uma paciente feminina com IP de quarto anos e meio de idade, que desenvolveu hemiparesia de início agudo e que através da RMA, foi demonstrada oclusão da artéria cerebral média esquerda.

Lee e cols. (1995) relatam uma série de sete pacientes com Incontinência Pigmentar que foram investigados com RMA, ressonância magnética por imagem (RMI) e imagens espectroscópicas. Em um dos pacientes, uma mulher de 56 anos de idade, sem sinais ou sintomas neurológicos, os exames demonstraram a presença de aneurisma da artéria carótida interna direita. Em outro caso, uma criança de 31 meses de idade com um histórico de convulsões e atrofia cerebral generalizada, evidenciaram uma diminuição do fluxo distal na artéria cerebral média esquerda.

1.3.7. Manifestações cardiovasculares

A doença não possui manifestações cardiovasculares típicas, mas há relatos de casos que descrevem hipertensão pulmonar, insuficiência tricúspide e *shunt* da veia pulmonar para a veia cava superior (Miteva e Nikolova, 2001; Godambe e cols., 2005; Hayes e cols., 2005).

Há um relato de associação de defeito do septo atrial com fibrose endomiocárdica ventricular (Wood e cols., 1982; Urban e cols., 1996).

1.3.8. Manifestações musculoesqueléticas

Anormalidades esqueléticas afetam até 20% dos pacientes e incluem escoliose, hemivértebra, encurtamento de membros, ausência de mão(s), hemiatrofia, espinha bífida, sindactilia, defeitos de orelha, aumento do número de costelas, condrodisplasias, defeito de crânio, esclerodactilia, pé torto, baixa estatura e nanismo (Baddour e cols., 1981; Hayes e cols., 2005).

1.3.9. Anormalidades mamárias

Anomalias mamárias podem ocorrer em 1% dos pacientes afetados e incluem mamilos supranumerários, hipoplasia de mamilo, hipoplasia de mama e alteração na pigmentação do mamilo (Landy e Donnai, 1993; Cohen e Kurzrock, 1995; Gorlin e cols., 2001).

1.3.10. Anormalidades bucais

Anormalidades bucais incluem palato ogival, hipoplasia de palato mole, fenda palatina e lábio leporino. (Samman, 1959; Yell e cols., 1991; Landy e Donnai, 1993).

1.3.11. Manifestações imunológicas

Dahl e cols. (1975) sugerem que alterações no sistema imunológico são mais comuns em IP do que na população em geral. Senturk e cols. (2004) relatam um caso de tuberculose cutânea e pulmonar em associação com IP,

podendo haver uma relação com uma disfunção imunológica. Relatos de associação de alterações no sistema imune com os raros casos de IP em homens e com a síndrome de displasia ectodérmica relacionada à imunodeficiência também foram descritos (Aradhya e cols., 2001b).

Estudos imunológicos em pacientes com Incontinência Pigmentar mostraram defeitos na quimiotaxia e diminuição da resposta linfocitária ao estímulo com fito-hemaglutinina, sugerindo que um defeito imunológico pode fazer parte da síndrome (Dahl e cols., 1975).

Risco aumentado para infecções graves e não usuais em alguns pacientes afetados foi sugerido (Brunquell, 1987).

1.4. Achados histopatológicos e laboratoriais

A fase 1 da doença, marcada por arranjos lineares de eritema, vesículas, pústulas e bolhas ocasionais, é histologicamente associada com espongiose eosinofílica e queratinócitos disceratóticos (Machado-Pinto e cols., 1996) (Figura 9). Nesta fase, há também aumento de eosinófilos no sangue periférico, possivelmente devido à ativação do NF- κ B por citocinas (Jean-Baptiste e cols., 2002). A deposição extracelular da proteína principal dos eosinófilos, ativando proteases eosinofílicas que degradam tonofilamentos e desmossomas, resulta na formação de bolhas (Thyresson e cols., 1991).

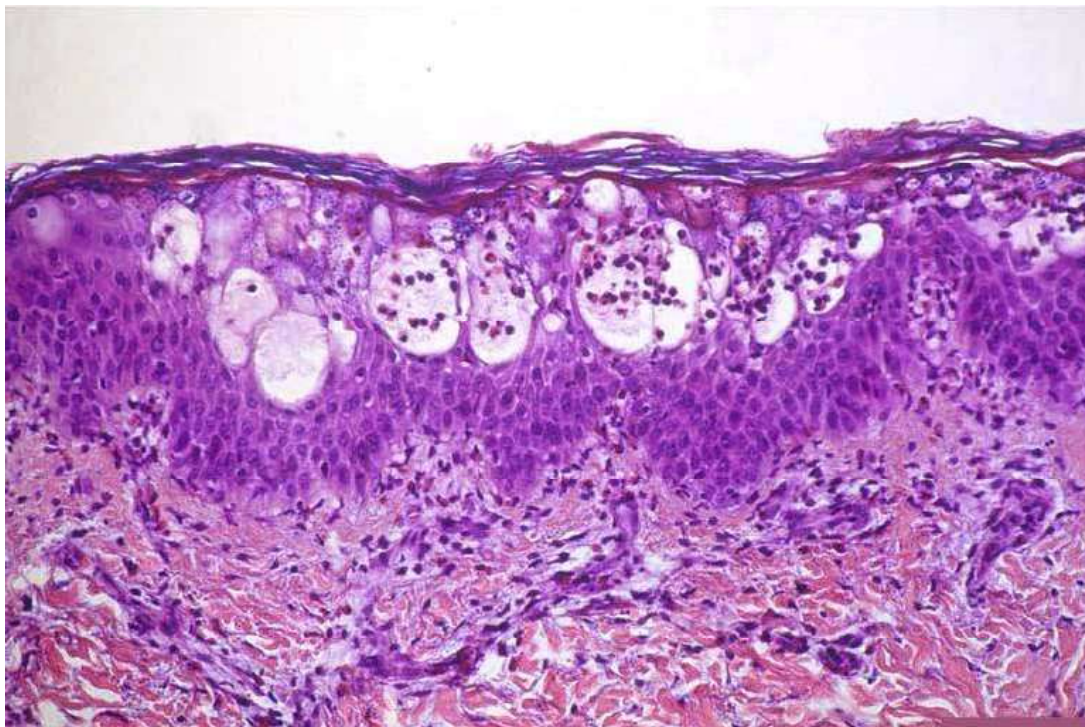


Figura 9. H-E, x 100. Fase 1: infiltrado linfocítico e eosinofílico superficial com degeneração vacuolar da camada basal, espongiose eosinofílica e formação de vesículas. Queratinócitos necróticos. Retirada de *Dermatology Online Journal* 2010;16(11):9.

Na fase 2, caracterizada por placas lineares verrucosas, encontram-se hiperqueratose, acantose, papilomatose e queratinócitos disceratóticos (queratinócitos apoptóticos). Degeneração vacuolar da camada basal também pode ocorrer.

Na fase 3, caracterizada por lesões espiraladas irregulares hiperpigmentadas, há numerosos melanófagos na camada superior da derme. A melanina livre na derme é característica de lesões tardias e sugestivas de IP, mas não é patognomônica da doença, pois pode ser observada em outras doenças (Delaporte e cols., 1996).

A fase atrófica caracteriza-se por ausência de pigmento na epiderme e ausência de glândulas écrinas (Tekin e cols., 2000).

Quanto aos achados laboratoriais, há a já citada eosinofilia, que pode ser significativa, com até 65% de eosinófilos no hemograma e presente em até 88% dos pacientes afetados. No estudo de Hadj-Rabia e cols (2003), 23 de 26 pacientes apresentaram valores de eosinófilos entre 550/ μ L e 15400/ μ L.

1.5. Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome baseia-se nos critérios propostos por Landy e Donnai, em 1993 (Landy e Donnai, 1993). Eles se dividem em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de história familiar.

1) História familiar negativa (sem evidência de IP em um parente de primeiro grau): a presença de pelo menos um critério maior é necessária para o diagnóstico de IP esporádica. Os critérios menores, quando presentes, apoiam o diagnóstico de IP. Devido à sua alta incidência, a ausência completa de critérios menores induz à incerteza no diagnóstico.

a) Critérios maiores:

-*Rash* vesicular típico neonatal (eritema, vesículas, eosinofilia)

-Hiperpigmentação típica (principalmente em tronco, seguindo as linhas de Blaschko, desaparecendo na adolescência)

-Lesões alopecias atróficas lineares

b) Critérios Menores:

-Anomalias dentárias

- Alopecia
- Cabelos lanosos, anormalidades em unhas
- Doença da retina

2) História familiar positiva (evidência de IP em um parente de primeiro grau): a presença de qualquer critério favorece fortemente o diagnóstico de IP.

- História sugestiva ou evidência de *rash* típico
- Manifestações cutâneas de IP: hiperpigmentação, lesões cicatriciais, lesões atróficas lineares com ausência de pêlos, alopecia em vértice
- Doença da retina
- Anomalias dentárias
- Cabelos lanosos
- Múltiplos abortos de fetos masculinos

Muitas vezes, o diagnóstico clínico da doença não é evidente. As fases das lesões cutâneas podem se sobrepor ou não ocorrer em alguns pacientes. Outras doenças também se caracterizam por hiperpigmentação nas linhas de Blaschko. Hadj-Rabia e cols (2003) reavaliaram 47 pacientes previamente diagnosticados com IP de acordo com os critérios de Landy e Donnai (1993) e verificaram que sete pacientes haviam sido diagnosticados incorretamente. Três pacientes eram portadores de hipomelanose de Ito, um paciente apresentava síndrome orofaciodigital e três pacientes não apresentaram diagnóstico conclusivo (Hadj-Rabia e cols, 2003).

1.5.1. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das lesões de pele ocorre de acordo com as diferentes fases da doença (Stavrianeas e Kakepis, 2004):

- 1) fase vesicular: epidermólise bolhosa, impetigo bolhoso, varicela congênita, herpes simples (Faloyin e cols., 2004), sífilis congênita;
- 2) fase verrucosa: nevo epidérmico;
- 3) fase hiperpigmentada: hipermelanose nevíde linear e espiralada, síndrome de Naegeli, condrodissplasia puntata ligada ao X dominante (Sparrow e cols., 1976; Itin e cols., 1993);
- 4) lesões hipopigmentadas: hipomelanose de Ito, hipoplasia dérmica focal, vitiligo segmentar.

A hipomelanose de Ito (Takematsu e cols., 1983; Rosenberg e cols., 1984; Stricker e cols., 1984) é uma alteração neurocutânea caracterizada pelo desenvolvimento de lesões hipopigmentadas lineares durante o primeiro ano de vida, associada a alterações neurológicas, oftalmológicas e músculo-esqueléticas. Essas lesões não são precedidas por lesões bolhosas, verrucosas ou hiperpigmentadas. Não há associação com anormalidades dentárias. Sugere-se que a hipomelanose de Ito represente uma manifestação não específica de mosaicismo somático (Thomas e cols., 1989).

As anomalias dentárias da IP assemelham-se às de outras displasias ectodérmicas, como a síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome unha-dente (síndrome de Witkop), e displasia ectodérmica hipodróica. Na sífilis congênita, a primeira dentição é raramente afetada, visto que as espiroquetas são

incapazes de atravessar a barreira placentária até pelo menos a décima oitava semana de gestação. Os dentes incisivos na sífilis congênita não são cônicos, podendo ocorrer, no entanto, estreitamento da porção incisal em relação à porção cervical da coroa. Na displasia ectodérmica hipodérmica, há ausência congênita de um maior número de dentes e eles estão mais intensamente malformados do que na IP (Gotfryd e Gonzalez, 1989). Na síndrome de Ellis-van Creveld, encontram-se outras alterações orais que não ocorrem na IP: fusão do lábio com as cristas adjacentes alveolares e chanfreamento dos processos alveolares mandibulares. A síndrome de Witkop é autossômica dominante, acometendo ambos os sexos, indistintamente, com transmissão de homem para homem (Gorlin e cols., 2001).

1.6. Tratamento

As lesões vesicopustulosas da IP costumam causar preocupação quando aparecem no período neonatal. Estas lesões não se acompanham de morbidade grave, apesar de muitas vezes resultarem em uma avaliação demorada, cara e estressante na busca do diagnóstico. As manifestações cutâneas da IP não necessitam de tratamento específico; a resolução das lesões ocorre espontaneamente. O uso de antibióticos tópicos e sistêmicos para as lesões vesiculares não é indicado. Aconselha-se manter as lesões intactas e limpas para evitar a infecção bacteriana secundária. (Ehrenreich e cols., 2007).

O estudo de Kaya e cols (2009) refere rápida melhora nas lesões inflamatórias da IP com o uso da associação de valerato de difluocortolona com

clorquinaldol. Acredita-se que esta melhoria deva-se ao valerato de difluocortolona, uma vez que o clorquinaldol não possui atividade anti-inflamatória conhecida. O clorquinaldol é um antisséptico que inibe o crescimento de bactérias e fungos, sendo bastante utilizado em preparações de corticosteróides tópicos. Estudos adicionais são necessários para confirmar o potencial terapêutico de corticosteróides tópicos nas lesões inflamatórias da IP.

Avaliação oftalmológica deve ser realizada imediatamente em bebês com suspeita de IP (Wong e cols., 2004). O melhor exame para detecção das alterações vasculares da retina é a angiografia com fluoresceína (Shaikh e cols., 2004). Alguns pacientes com lesões vasculares retinianas periféricas não evoluirão para o descolamento da retina, podendo permanecer estáveis por muitos anos. Não há consenso quanto ao momento de intervenção em casos mais leves (Cates e cols., 2003). A primeira cirurgia para descolamento de retina bem sucedida em IP foi relatada por Wald e cols. (1993). O tratamento do descolamento de retina também obteve sucesso com a coagulação indireta com laser de diodo e vitrectomia via pars plana, e com a fotocoagulação a laser (Nguyen e Brady-McCreery, 2001; Shaikh e cols., 2004). Alguns utilizam a fotocoagulação a laser (Nguyen e Brady-McCreery, 2001) ou a crioterapia nos estágios proliferativos (Rahi e Hungerford, 1990). As anomalias vasculares da retina podem ser marcadores de acometimento neurológico mais grave. Se há suspeita de envolvimento neurológico, a realização de tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrasonografia transfontanelar podem revelar a presença e a natureza da lesão (Lee e cols., 1995; Hadj-Rabia e cols., 2003).

Os pacientes com IP devem manter acompanhamento neurológico pelo menos nos primeiros anos de vida. A realização de exames de imagens é indicada se há alterações durante o exame neurológico. O melhor exame para avaliar acometimento vascular neurológico é a ressonância magnética com angiografia (Meuwissen e Mancini, 2012). Não existe tratamento específico para os sintomas neurológicos de IP. O tratamento das crises convulsivas é sintomático. O tratamento das crises em recém-nascidos é realizado geralmente com fenobarbital. Se necessário, acrescenta-se um benzodiazepínico, exceto em crianças prematuras com peso de nascimento inferior a 1800g. Em casos refratários, utiliza-se lidocaína em infusão contínua (Vento e cols., 2010). O uso de medicação antiplaquetária em um paciente com IP não diminuiu os episódios de AVC recorrente (Wolf e cols., 2005). A administração de corticosteroides em um paciente com encefalomielite aguda disseminada evidenciou melhora clínica (Kaczala e cols., 2008). É comum a melhora espontânea das crises convulsivas.

Os pacientes devem fazer uma avaliação odontológica completa com a idade de dois anos. O diagnóstico precoce das anomalias dentárias é necessário a fim de permitir a conservação dos dentes já presentes e o planejamento cuidadoso do tratamento da dentição em desenvolvimento (Macey-Dare e Goodman, 1999). As necessidades estéticas de indivíduos afetados são elevadas e várias opções de tratamento estão disponíveis. Utilizam-se próteses para correção de anomalias funcionais e estéticas (Hobkirk e cols., 1995).

O tratamento dos tumores subungueais é necessário uma vez que podem levar à destruição do osso. Os principais tratamentos cirúrgicos são a

excisão ou a curetagem. Há relato de resolução completa do tumor sem recorrência em 37 meses com o uso de etretinato oral (Malveyh e cols., 1998).

1.7. Aconselhamento genético

Antes da implicação do gene *NEMO* como o responsável pela IP, a análise de ligação era o único método disponível para o diagnóstico genético pré-natal. Atualmente, pode-se utilizar a investigação molecular por PCR, sequenciamento do DNA e a análise dos padrões de inativação do cromossoma X (Woffendin e cols., 1999). Estes testes podem ser utilizados de modo combinado para elevar a sensibilidade (Steffann e cols., 2004). A gravidade clínica da doença não pode ser prevista com certeza com base no diagnóstico pré-natal. É importante ressaltar que os homens também podem ser afetados com fenótipos menos graves e não devem ser necessariamente presumidos à letalidade embrionária sem antes identificar a mutação específica (Aradhya e cols., 2001b). O diagnóstico pré-implantação pode ser realizado em casos de fertilização *in vitro* (Steffann e cols., 2005). A determinação se o caso é esporádico ou familiar é essencial para o aconselhamento genético adequado. Os pais, particularmente a mãe, devem ser cuidadosamente examinados para sinais sutis da doença, como lesões lineares hipocrômicas e atróficas. O diagnóstico diferencial com hipomelanose de Ito, doença algumas vezes associada a anormalidades cromossômicas, deve ser feito.

No Brasil, há uma carência de estudos transversais e longitudinais que investiguem pacientes e familiares, ocorrendo um relativo desconhecimento a

cerca da IP quanto às diferentes áreas do conhecimento que a envolvem, o que retarda o diagnóstico e dificulta um manejo otimizado dos casos.

1.8. Referências bibliográficas

Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K *et al.* Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2011;33:28-34.

Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S, Moraillon I, Cavelier-Balloy B, Marx C *et al.* Late, painful, subungual hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol.* 1995;12:340-2.

Adeniran A, Townsend PLG, Peachey RDG. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) manifesting as painful periungual and subungual tumours. *J Hand Surg Br.* 1993;18:667-9.

Afshar H, Daneshpazhooh M, Kiani A, Aref P, Baniameri Z. Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. *J Dent (Tehran).* 2012 Summer;9(3):267-70.

Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A *et al.* A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet.* 2001(a);10:2171-9.

Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, Lewis RA, Levy M, Israel A *et al.* Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). *Am J Hum Genet.* 2001(b);68:765-71.

Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:523-7.

Aydingoz U, Midia M. Central nervous system involvement in incontinentia pigmenti: cranial MRI of two siblings. *Neuroradiology.* 1998;40:364-6.

Baddour HM, Steed DL, Tilson HB. Incontinentia pigmenti: report of case. *J Oral Surg.* 1981;39:57-9.

Baeuerle PA, Baltimore D. I κ B: a specific inhibitor of the NF-kappaB transcription factor. *Science.* 1988;242:540-6.

Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappaB in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:141-79.

Baldwin AS Jr. The NF κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:649-83.

Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:169–87.

Bloch B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektin (Incontinentia pigmenti). *Schweiz Med Wochenschr.* 1926;56:404-5.

Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, de Prost Y, Bodemer C. Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 2003;139:201–4.

Brown CA. Incontinentia pigmenti: the development of pseudoglioma. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:452-5.

Brown K, Gerstberger S, Carlson L, Franzoso G, Siebenlist, U. Control of I κ B-a proteolysis by site-specific signal-induced phosphorylation. *Science.* 1995;267:1485-8.

Brunquell PJ. Recurrent encephalomyelitis associated with incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 1987;3:174-7.

Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:492-5.

Carlsen H, Moskaug JOL, Fromm SH, Blomhoff R. In vivo imaging of NFkB activity. *J Immunol.* 2002;168:1441-6.

Carney RG, Carney RG Jr. Incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 1970;102:157-62.

Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1976;112:535-542.

Catalano RA, Lopatysnky M, Tasman WS. Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1990;110:701-2.

Cates CA, Dandekar SS, Flanagan DW, Moore AT. Retinopathy of incontinentia pigmenti: a case report with thirteen years follow-up. *Ophthalmic Genet.* 2003;24:247-52.

Chan YC, Happle R, Giam YC. Whorled scarring alopecia: a rare phenomenon in incontinentia pigmenti? *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:929-31.

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;71:455-60.

Chen, H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.* Totowa (NJ): Humana Press Inc.; c2006. Incontinentia pigmenti; p. 539-43.

Cohen BA. Incontinentia pigmenti (review). *Neurol Clin.* 1987;5:361-77.

Cohen PR. Incontinentia pigmenti: clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cutis.* 1994;54:161-6.

Cohen PR, Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith-Wiedemann syndrome, Birt-Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti, and supernumerary nipples. *Dermatol Clin.* 1995;13:211-29.

Courtois G. The NF-kappaB signaling pathway in human genetic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:1682-91.

D'Acquisto M, May MJ, Ghosh S. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-kB): an emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Mol Interv.* 2002;2:22-35.

Dahl MV, Matula G, Leonards R, Tuffanelli DL. Incontinentia pigmenti and defective neutrophil chemotaxis. *Arch Dermatol.* 1975;111:1603-5.

De Argila D, Rivera R, Guerra A, Iglesias L. Incontinentia pigmenti: a case with an unusual course. *Pediatr Dermatol.* 1996;13(5):434-5.

Delaporte E, Janin A, Blondel V, Copin MC, Piette F, de Martinville B *et al.* Linear and whorled nevoid hypermelanosis versus incontinentia pigmenti: is pigmentary incontinence really a distinctive feature? *Dermatology.* 1996;192:70-2.

Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis.* 2007;79:355-62.

Faloyin M, Levitt J, Bercowitz E, Carrasco D, Tan J. All that is vesicular is not herpes: incontinentia pigmenti masquerading as herpes simplex virus in a newborn. *Pediatrics.* 2004;114:270-2.

Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML, Krol AL. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2003;29:66-8.

Fowel SM, Greenwald MJ, Prendville JS, Jampol LM. Ocular findings of incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;29:180-4.

Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G *et al.* 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;13:1763-73.

Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin in an infant. *Trans Clin Soc Lond.* 1906;39:216-7.

Gerritsen ME, Williams AJ, Neish AS, Moore S, Shi Y, Collins T. CREB-binding protein/p300 are transcriptional coactivators of p65. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2927-32.

Gilmore TD. The Rel/NF-kappaB signal transduction pathway: introduction. *Oncogene.* 1999;18:6842-4.

Godambe S, McNamara P, Rajguru M, Hellmann J. Unusual neonatal presentation of incontinentia pigmenti with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. *J Perinatol.* 2005;25:289-92.

Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology.* 1993;100:1645-54.

Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Genet.* 1998;19:141-8.

Gorlin RJ, Anderson JA. The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr.* 1960;57:78-85.

Gorlin RJ, Cohen MMJ, Hennekam RCM. Syndromes of head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press, Inc.; c2001. Chapter 13, Syndromes Affecting the Skin and Mucosa; p.494-653.

Gotfryd MO, Gonzales MLS. Incontinência pigmentária: aspectos clínicos gerais e bucais. *Revista da APCD.* 1989 maio-junho;43(3):133-5.

Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y *et al.* Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 2003;139:1163-70.

Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet.* 1999; 85: 342–5.

Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993;129:1460–70.

Hartman DL. Incontinentia pigmenti associated with subungual tumors. *Arch Dermatol.* 1966;94:632-5.

Hayes IM, Varigos G, Upjohn EJ, Orchard DC, Penny DJ, Savarirayan R. Unilateral acheiria and fatal primary pulmonary hypertension in a girl with incontinentia pigmenti. *Am J Med Genet A.* 2005;135:302-3.

Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, Inder TE. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2003;29:148-50.

Himelhoch DA, Scott BJ, Olsen RA. Dental defects in incontinentia pigmenti: case report. *Pediatr Dent.* 1987;9:236-9.

Hobkirk JA, King PA, Goodman JR, Jones SP. The management of severe hypodontia. *Dent Update.* 1995;22:8-11.

Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:348-53.

Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Sébire G. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke.* 2002;33:1280-5.

Itin PH, Lautenschlager S, Meyer R, Mevorah B, Ruffli T. Natural history of the Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and further delineation of its clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:942–50.

Jabbari A, Ralston J, Schaffer JV: Incontinentia pigmenti. *Dermatol Online J.* 2010;16:9.

Jackson R. The lines of Blaschko: a review and reconsideration: observations of the cause of certain unusual linear conditions of the skin. *Br J Dermatol.* 1976;95:349-60.

Jandeck C, Kellner U, Foerster MH. Successful treatment of severe retinal vascular abnormalities in incontinentia pigmenti. *Retina.* 2004;24:631-3.

Jean-Baptiste S, O'Toole EA, Chen M, Guitart J, Paller A, Chan LS. Expression of eotaxin, an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Immunol.* 2002;127:470-8.

Kaczala GW, Messer MA, Poskitt KJ, Prendiville JS, Gardiner J, Senger C. Therapy resistant neonatal seizures, linear vesicular rash, and unusually early neuroradiological changes: incontinentia pigmenti: a case report, literature review and insight into pathogenesis. *Eur J Pediatr.* 2008;167:979-83.

Kasai T, Kato Z, Matsui E, Sakai A, Nishida T, Kondo N *et al.* Cerebral infarction in incontinentia pigmenti: The first report of a case evaluated by single photon emission computed tomography. *Acta Paediatr.* 1997;86:665-7.

Kaya TI, Tursen U, Ikizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:611-3.

Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L *et al.* Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1210-7.

Kirchman TT, Levy ML, Lewis RA, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L *et al.* Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. *J Med Genet.* 1995;32:887-90.

Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993;30:53-9.

Lee AG, Goldberg MF, Gillard JH, Barker PB, Bryan RN. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography, and spectroscopic imaging. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:573-80.

Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent.* 1999;9:293-7.

Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:308-16.

Malvey J, Palou J, Mascaró JM. Painful subungual tumour in incontinentia pigmenti. Response to treatment with etretinate. *Br J Dermatol.* 1998;138:554-5.

Mansour S, Woffendin H, Mitton S, Jeffery I, Jakins T, Kenwick S. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet.* 2001;99:172-7.

Mascaró JM, Palou J, Vives P. Painful subungual keratotic tumours in incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:913-8.

Meuwissen ME, Mancini GM. Neurological findings in incontinentia pigmenti; a review. *Eur J Med Genet.* 2012;55:323-31.

Minic S, Novotny GE, Trpinac D, Obradovic M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig.* 2006;10:343-7.

Miteva L, Nikolova A. Incontinentia pigmenti: a case associated with cardiovascular anomalies. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:54-6.

Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: a two generation study. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Feb;50(suppl 2): S45-52.

Moss C, Ince P. Anhidrotic and achromians lesions in incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol.* 1987;116:839-49.

Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet.* 1999;85:330–3.

Moynagh PN. The NF-kappaB pathway. *J Cell Sci.* 2005;118:4589–92.

Mues GI, Griggs R, Hartung AJ, Whelan G, Best LG, Srivastava AK *et al.* From ectodermal dysplasia to selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2037-41.

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;38:155–7.

Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:282-8.

Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in preproliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2001;5:258-9.

Nicolaou N, Graham-Brown RA. Nail dystrophy, an unusual presentation of incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol.* 2003;149:1286-8.

Nishimura M, Oka Y, Takagi I, Yamana T, Kitano A. The clinical features and treatment of the retinopathy of Bloch- Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti). *Jpn J Ophthalmol.* 1980;24:310-9.

O'Brien JE, Feingold M. Incontinentia pigmenti. *Am J Dis Child.* 1985;139:711–2.

Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez Fernández V, Pérez-Romero M, Escudero RM, García-Peñas JJ *et al.* Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1521-7.

Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Martínez V. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. *Neurologia.* 2006;21:239-48.

Pellegrino RJ, Shah AJ. Vascular occlusion associated with incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 1994;10:73-4.

Pfau A, Landthaler M. Recurrent inflammation in incontinentia pigmenti of a seven-year-old child. *Dermatology.* 1995;191:161-3.

Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:474-80.

Porksen G, Pfeiffer C, Hahn G, Poppe M, Friebel D, Kreuz F *et al.* Neonatal seizures in two sisters with incontinentia pigmenti. *Neuropediatrics.* 2004;35:139-42.

Prendiville JS, Gorski JL, Stein CK, Esterly NB. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:937-40.

Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of incontinentia pigmenti: successful treatment by cryotherapy. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:377-9.

Rosemberg S, Arita FN, Campos C, Alonso F. Hypomelanosis of Ito. Case report with involvement of the central nervous system and review of the literature. *Neuropediatrics.* 1984;15:52-5.

Russell DL, Finn SB. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child.* 1967;34:494-500.

Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:852-7.

Samman PD. Incontinentia pigmenti. *Proc R Soc Med*. 1959; 52:851–2.

Schnur RE. Genodermatoses 2003-2004. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:678-88.

Senturk N, Aydin F, Haciomeroglu P, Yildiz L, Totan M, Canturk T *et al*. Pulmonary tuberculosis and cutaneous mycobacterial infection in a patient with incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:660-3.

Shaikh S, Trese MT, Archer SM. Fluorescein angiographic findings in incontinentia pigmenti. *Retina*. 2004;24:628-9.

Shuper A, Bryan RN, Singer HS. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti: a primary disorder? *Pediatr Neurol*. 1990;2:137-40.

Siebenlist U, Brown K, Claudio E. Control of lymphocyte development by nuclear- κ B. *Nature Rev Immunol*. 2005;5:435–45.

Siemes H, Schneider H, Dening D, Hanefeld F. Encephalitis in two members of a family with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome). The possible role of inflammation in the pathogenesis of CNS involvement. *Eur J Pediatr*. 1978;129:103-15.

Simmons DA, Kegel MF, Scher RK, Hines YC. Subungual tumours in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol*. 1986;122:1431-4.

Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A *et al*. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000;405:466-72.

Smith CL, Onate SA, Tsai MJ, O'Malley BW. CREB binding protein acts synergistically with steroid receptor coactivator-1 to enhance steroid receptor-dependent transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:8884-8.

Sparrow GP, Samman PD, Wells RS. Hyperpigmentation and hypohidrosis. (The Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome): report of a family and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1976;1:127-40.

Stavrianeas NG, Kakepis ME. Incontinentia pigmenti. Orphanet Encyclopedia April 2004. Available at: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-incontinentia-pigmenti.pdf>

Steffann J, Raclin V, Smahi A, Woffendin H, Munnich A, Kenwrick SJ *et al*. A novel PCR approach for prenatal detection of the common NEMO rearrangement in incontinentia pigmenti. *Prenat Diagn*. 2004;24:384-8.

Steffann J, Frydman N, Burlet P, Gigarel N, Feyereisen E, Kerbrat V *et al*. Extending preimplantation genetic diagnosis to HLA typing: the Paris experience. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33:824-7.

Stein B, Yang M. X. Repression of interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol*. 1995;15:4971-9.

Stricker M, Meley M, Chassagne JF, Beurey J. Congenital cranio-facial dysmorphism associated with Ito's syndrome (incontinentia pigmenti achromians): a case report. *Br J Plast Surg*. 1984;37:472-6.

Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene kongenitale Pigmentanomalie (Incontentia pigmenti). *Arch Dermatol Syph*. 1928;154:19-32.

Sulzberger MB, Fraser JF, Hutner L. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzburger). Report of an additional case, with comment on possible relation to a new syndrome of familial and congenital anomalies. *Arch Dermatol Syph*. 1938;38:57-69.

.

Takematsu H, Sato S, Igarashi M, Seiji M. Incontinentia pigmenti achromians (Ito). *Arch Dermatol*. 1983;119:391-5.

Tanaka K, Kambe N, Fujita M, Ando Y, Takashima S, Yuasa I. Incontinentia pigmenti in identical twins with separate skin and neurological disorders. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:267-8.

Tas SW, Jong EC, Hajji N, May MJ, Gosh S, Vervoordeldonk MJ *et al*. Selective inhibition of NF-kappaB in dendritic cells by the NEMO-binding domain peptide blocks maturation and prevents T cell proliferation and polarization. *Eur J Immunol*. 2005;35:1164-74.

Tekin N, Uçar B, Saraçoğlu ZN, Koçak AK, Urer S, Yakut A. Diagnosis and follow up in four cases of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 2000;42:557-60.

Thomas IT, Frias JL, Cantu ES, Lafer CZ, Flannery DB, Graham JG Jr. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet*. 1989;45:193-205.

Thyresson NH, Goldberg NC, Tye MJ, Leiferman KM. Localization of eosinophil granule major basic protein in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol*. 1991;8:102-6.

Tnacheri Ouazzani B, Guedira K, Dali H, Laghmari M, Ibrahimy W, Daoudi R *et al*. Incontinentia pigmenti: à propôs d'un cas. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30:24.

Tomonori T, Haruhisa O. Labial talon cusp in a child with Incontinentia Pigmenti achromians: case report. *Pediatr Dent*. 1991;13:3-4.

Traenckner EB, Wilk S, Baeuerle P. A proteasome inhibitor prevents activation of NF-kappa B and stabilizes a newly phosphorylated form of I kappa B-alfa that is still bound to NF-kappa B. *EMBO J*. 1994;13:5433-41.

Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis*. 1996;58: 329-36.

Van Leeuwen RL, Wintzen M, van Praag MC. Incontinentia pigmenti: an extensive second episode of a 'first-stage' vesiculobullous eruption. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:70.

Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G *et al.* Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr.* 2010;99:497-501.

Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Van Antwerp D, Miyamoto S. Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation. *Genes Dev.* 1995;9:2723-35.

Verma IM, Stevenson J. I kappa B kinase: beginning, not the end. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:11758-60.

Wald KJ, Mehta MC, Katsumi O, Sabates NR, Hirose T. Retinal detachments in incontinentia pigmenti. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:614-7.

Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS Jr. NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science.* 1998;281:1680-3.

Wiley HE 3rd, Frias JL. Depigmented lesions in incontinentia pigmenti. A useful diagnostic sign. *Am J Dis Child.* 1974;128:546-7.

Woffendin H, Jakins T, Jouet M, Stewart H, Landy S, Haan E *et al.* X-inactivation and marker studies in three families with incontinentia pigmenti: implications for counselling and gene localisation. *Clin Genet.* 1999;55:55-60

Wolf NI, Krämer N, Harting I, Seitz A, Ebinger F, Pöschl J *et al.* Diffuse cortical necrosis in a neonate with incontinentia pigmenti and an encephalitis-like presentation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1580-2.

Wong GA, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB. The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:242-5.

Wood AE, Boyle D, O'Hara MD, Cleland J. Mitral annuloplasty in endomyocardial fibrosis: an alternative to valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:446-51.

Yell JA, Walshe M, Desai SN. Incontinentia pigmenti associated with bilateral cleft lip and palate. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:49-50.

Yoshikawa H, Uehara Y, Abe T, Oda Y. Disappearance of a white matter lesion in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2000;23:364-7.

Zillikens D, Mehringer A, Lechner W, Burg G. Hypo- and hyperpigmented areas in incontinentia pigmenti. Light and electron microscopic studies. *Am J Dermatopathol.* 1991;13:57-62.

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais:

Avaliar pacientes com diagnóstico prévio de Incontinência Pigmentar, atendidos pelo Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio / Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), entre os anos de 2003 e 2012, para confirmação diagnóstica e reavaliação clínica de morbididades associadas;

2.2. Objetivos específicos:

2.2.1. Revisar dados gestacionais (história gineco-obstétrica, história de abortos prévios, doenças maternas, uso de medicamentos, complicações) e dados do desenvolvimento dos pacientes com a doença;

2.2.2. Verificar achados clínicos das áreas de genética, oftalmologia, odontologia e neurologia;

2.2.3. Avaliar exames laboratoriais e de neuroimagem dos pacientes afetados.

2.2.4. Realizar avaliação diagnóstica nas mães (e outros familiares, se suspeita clínica) dos pacientes.

3. Artigo científico redigido em inglês

A ser enviado para Pediatric Dermatology – Seção “**CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS**”

“Cutaneous, neurological, ocular and dental manifestations in *Incontinentia Pigmenti* patients: a study of 20 cases in south Brazil”

Poziomczyk CS, Bau AEK, Santa Maria FD, Zen PRG, Bonamigo RR.

Graduate Program in Pathology

Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil

Santo Antonio Hospital of Children, Porto Alegre, Brazil

3.1. Abstract

Introduction: *Incontinentia pigmenti* (IP), also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare genodermatosis. Inheritance is X-linked dominant, with early prenatal lethality in affected men. Cutaneous manifestations occur in all the sporadic cases and in about 96% of the familial cases. Apart from skin, other tissues arising from neuroectoderm may also be affected.

Objective: To evaluate dermatological, dental, neurological and ophthalmological manifestations in a sample of patients with IP and their mothers/relatives.

Methods: Analysis of the patients and their families diagnosed as having IP in the Service of Pediatric Dermatology at Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil, between 2003 and 2012.

Results: In total, 20 subjects had a diagnosis of IP according to Landy and Donnai criteria. Patients (13): cutaneous stage 1 was observed in 84.6% of the patients; stage 2 lesions, in 69.2%; stage 3 lesions, in all patients; stage 4 lesions, in 7.6%. Vertex alopecia was found in 92.3%; dental involvement in 62.5%; ophthalmologic manifestations in 11.1%; neurological findings in 25.3%. Relatives (7): stage 4 lesions were observed in 85.7% of them. Stage 3 lesions were noted in 14.2%. Hairless atrophic patches, in 57.1%. Dental abnormalities in 71.4%; ocular alterations in all relatives that were submitted to the ophthalmological evaluation. No neurological alteration was found.

Conclusion: The data found in this sample represent a southern Brazilian group of patients with IP. Patients with the *Incontinentia Pigmenti* syndrome require a multidisciplinary approach, since early diagnosis allows investigation and treatment of potential neuro-ophthalmological, cutaneous and dental involvement.

3.2. Introduction

Incontinentia Pigmenti (IP) is a rare genodermatosis that was first described by Bloch and Sulzberger in 1926^{1,2} and has a frequency of approximately 1 in 50,000 newborns³. Inheritance is X-linked dominant, with early prenatal lethality in affected men^{4,5}. Nonetheless, most cases are sporadic^{6,7}. Eighty percent of sporadic cases arise from mutations of paternal origin^{8,9}. IP causes disorders in superficial ectodermal and neuroectodermal tissues^{6,10,11,12}.

The gene responsible for the disease was termed *NEMO* (Nuclear Factor Kappa B Essential Modifier), but recently it has been called *IKBKG* (Inhibitor of Kappa in B-cells Kinase Gamma) and is located at the Xq28.4 locus⁹. When activated, it controls expression of multiple genes, including those having to do with the expression of cytokines and chemokines that protect the cell against apoptosis^{12,13,14,15,16}. Mutations that cause IP affect the NEMO protein, leading to a loss of function. The *NEMO* gene mutations can be identified in approximately 70% of patients with IP. In 60-88% of these patients, it identifies a deletion of exons 4-10, encoding a sequence of 130 amino acids^{4,7}.

Cutaneous manifestations affect all the sporadic cases and about 96% of the familial cases¹⁸. The striking pattern of normal and abnormal skin is presumed to reflect the clonal proliferation of two genetically different cell types during embryogenesis of the skin. Cellular mosaicism occurs in 46,XX females because of the random inactivation of one X chromosome (lyonization)^{18,19}.

There are four different cutaneous stages of IP. Stage 1 or vesicular, stage 2 (hyperkeratotic), stage 3 (hyperpigmented) and stage 4 (hypopigmented). Stages 1, 2 and 3 may overlap¹⁰.

Although verrucous lesions tend to occur in the same location as the vesicles, the subsequent hyperpigmentation does not necessarily correspond to the site of earlier lesions²⁰. Histopathological findings vary according to the stage of clinical lesions^{21,22,23}.

The aim of our study was to evaluate a series of patients and their relatives previously diagnosed as having IP. We analyzed the distribution of clinical manifestations and compared our findings with the data in the literature.

3.3. Methods

We reviewed the clinical records of pediatric patients diagnosed as having IP in the Service of Pediatric Dermatology at Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil, between 2003 and 2012. The medical records of the affected patients, including neonatal data as well as inpatient and outpatient records, were reviewed. Only the individuals who fulfilled the Landy and Donnai criteria¹¹ for a clinical diagnosis of IP were included.

Dermatological manifestations were confirmed by a review of medical records including photographs, histories taken from the mothers of patients, and physical examination on review. The patients were referred to clinical geneticists, ophthalmologists and dentists involved in the research. Neurological involvement was ascertained from neurologists' records and confirmed by history and neuroimaging. A patient was considered a 'sporadic' case if there

were no clinical signs or history suggestive of IP in his mother. The mothers and other relatives were considered cases when the IP was diagnosed according to Landy and Donnai criteria; they were also included in the study.

The study was approved by the Ethics and Research Committee and the consent form was obtained for the clinical research.

3.4. Results

Thirteen patients were found to satisfy the Landy and Donnai criteria for a clinical diagnosis of IP. The patients' ages ranged from 2 months to 10 years, with an average of 3 years and 10 months. One patient was Fitzpatrick phototype I, eleven were phototype III and one was phototype V.

Two pairs of patients were sisters. When the 11 families were investigated, seven additional female cases were identified using the same criteria resulting in a total of 20 female cases of IP. Those cases were mothers, aunt and grandmother of the patients. Six of them were Fitzpatrick phototype III and one was phototype V.

-Analysis of the relatives

Seven relatives of the patients had the clinical diagnostic criteria for IP. All of them were diagnosed as adults. On physical examination, six of them had hypochromic atrophic lesions (stage IV) in the lower limbs and one of them also had the hyperchromic lesions of stage III. The hairless atrophic patches were observed in four of the seven relatives with IP. Five of the seven patients had a history of vesicles in the neonatal period as reported by their mothers. Five

patients had dental abnormalities: absence of teeth (five) and conical teeth (four). The three patients who underwent ophthalmologic evaluation had ocular changes. One of them had small exotropia in the left eye and all of them had retinal changes: one of them had a pre-retinal membrane with a fibrotic aspect, raising the macula in the left eye, another had a retrolental mass in the left eye, impairing visualization of the retina in this eye, and the other had a macular pigmentary lesion in the right eye. Two of them were legally blind in one eye and one had low vision in one eye. None of them had neurologic manifestations.

-Analysis of the patients

Of the 13 patients, 12 were diagnosed before the age of one year (88%), only one of them being diagnosed at the age of five years (7.6%). She had been treated for bullous epidermolysis. Nearly half (six of 13; 46%) of the patients did not have a history or examination suggestive of IP in their mothers and were thus considered 'sporadic' cases. It was impossible to obtain a clinical diagnosis of IP in the mother of two affected sisters since she did not have history of skin lesions, dental abnormalities, ophthalmologic disease or any other IP features. No male IP cases were found.

Fifty percent of the patients who underwent neonatal complete blood count (CBC) showed increased values in the eosinophil count (1107 and 4989/ mm^3).

Gynecological, obstetric and birth data

The gynecological, obstetric and birth data of the patients are described in Table 1. No patient had a history of parental consanguinity. The age of mothers when the patients were born ranged from 16 to 47 years, with a mean of 28.4 years. The age of the fathers ranged from 16 to 49, with a mean of 28.8 years. All mothers were submitted to gestational ultrasound during pregnancy and one was diagnosed with intrauterine growth restriction (IUGR) at a third trimester exam. The Cesarean (C-) section rate was 53.8%.

Dermatological manifestations

Information was collected from all 13 patients. Dermatological findings at the clinical visit, the age at IP diagnosis and the biopsy results are shown in Table 2. Examples of the clinical stages of our patients are shown in Figure 1.

Erythema and vesicles were the first manifestations in 11 patients (92.3% of cases). They occurred as early as the first day after birth in nine of them and before the second week of life in two. Two patients of our sample probably developed stage I intrauterus, since they were born with hyperchromic lesions. The lesions were on the trunk and extremities in seven patients (63.3%) and only extremities in four cases (36.3%). Two patients also developed facial lesions (18.1%).

Late recurrences of stage 1 lesions occurred in two patients (15.3%). They occurred until the age of 1 year in one of them and until the age of 3 years

in the other. The first one did not know of any predisposing factor for the new lesions and the second one had the recurrences during febrile episodes.

Stage 2 hyperkeratotic lesions were seen in nine patients (69.2%). They occurred on the extremities in six cases (66.6%) and on the trunk and extremities in three (33.3%).

Stage 3 skin lesions were observed in all patients. Hyperpigmented lesions were present at birth in two patients. In the other patients, these lesions appeared after the first month of life (84.6%). All the patients developed lesions on the limbs; in 69.2%, they also occurred on the trunk, and in 25%, also on the face. These lesions were present in 12 of the 13 patients at the time of our dermatological evaluation.

Linear atrophic lesions associated with stage 3 hyperchromic lesions were recorded in seven patients. The hypochromic atrophic linear lesions characteristic of stage 4 were present in one patient (7.6%).

Alopecia of the vertex was preceded by inflammatory lesions in 10 of 12 patients.

Only two patients had onychodystrophy. One of them had hypoplasia of all toenails and absence of distal phalanges of the second and third toes of the right foot and the other had onychodystrophy of the second right pododactile and the fifth left pododactile.

Other manifestations (Table 3)

-Dental abnormalities

Teeth in 12 of 13 patients were examined by a dentist. Four of them were younger than two years and were excluded from the dental evaluation, since they had mixed dentition (mixed deciduous and permanent teeth), with a total of eight patients evaluated.

-Neurological involvement and neuroimaging

Clinical neurological manifestations were observed in three of the 13 patients (23%). One of them developed seizures in the first week of life, but her seizures are under control using phenobarbital. Another has muscular weakness and shortening of the left lower limb; her magnetic resonance imaging (MRI) evidences areas of demyelination and / or gliosis in the right superior frontal region and right basal ganglia. The third one has hydrocephalus; she showed an increased head circumference at birth (cephalic perimeter of 49cm – percentile > 97), but did not undergo any imaging test at that moment. The hydrocephalus was diagnosed by imaging examination after a head trauma at five months of age, when she was submitted to a computed tomography (CT scan) of the head that showed an increase of the bilateral fronto-parietal space and areas of bleeding in between. She used a subdural peritoneal shunt catheter for three months and is still being clinically monitored.

These three patients presented with early and extensive skin manifestations. Delayed psychomotor development and mental retardation were not reported.

Some patients without clinical evidence of neurological disease underwent neuroimaging studies (four). Two MRIs of the brain and two CTs were performed. No changes were found in these examinations.

Five patients without evidence of seizure disease underwent EEG. Two of them had abnormal tests; one had signs of cortical dysfunction in the right temporo-occipital region, suggestive of potentially generalized epileptiform activity and another had right centrotemporal spikes and normal base activity. One of these patients is using phenobarbital since then.

-Eye abnormalities

Information concerning a detailed ophthalmologic examination was available for nine of the 13 patients. Patients were asked about the existence of eye pain, photophobia, tearing, redness and visual impairment. The exam consisted of examination of the anterior segment (cornea, iris and lens), visual acuity test, ocular motility assessment, evaluation of strabismus and ophthalmoscopy. Only one of them had ophthalmological alterations as shown in Table 3.

No association of ocular and neurological manifestations was reported.

-Other

There were no dysmorphic abnormalities suggestive of other genetic diseases in clinical examinations performed by a clinical geneticist.

3.5. Discussion

The predominance of Fitzpatrick III phototype patients in the sample is probably due to the predominantly Caucasian composition of the population of Rio Grande do Sul (RS). According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics²⁴, in 2011, the white population of the state represents 81.7% of its population.

In southern Brazil, the Cesarean-section rate is 40.3%²⁵. Among the patients in our study, it occurred in 53.8% (six patients). In our city the main causes for the indication of cesarean delivery are nonreactive fetus (24.6%), cephalopelvic disproportion (20.7%), pelvic presentation (14.9%), others (including the mother's wishes) (13.9%), previous cesarean delivery (13.1%) and failure (or unfavorable cervix) of labor (6.1%)²⁵. In our patients, the causes were failure of labor in 46.1%, prior cesarean in 7.6% and mother's wishes in 15.3%.

IUGR is an abnormality recognized in 5-10% of pregnancies²⁶. In our sample, it was diagnosed in one patient (7.6%). The hypertensive disorders of pregnancy affect 7.5% of pregnant women in Brazil²⁷. One (7.6%) patient in our group had a diagnosis of pre-eclampsia. Premature rupture of membranes (PROM) occurs in approximately 10% of pregnancies²⁸. Two (15.3%) of our patients had the diagnosis of PROM. None of these complications resulted in maternal or fetal complications. Term deliveries occurred in 92.3% of patients and preterm in 15.3% (36 weeks). The early term deliveries occur in 11.5% of all pregnancies²⁹. The medications used by the mothers while pregnant were not teratogenic³⁰. The oral antibiotics prescribed for UTI were appropriate²⁵.

The birth weights ranged from 2325g to 4900g, with a mean of 3340g and a median of 3470g. According to Smith's scale³¹, one patient had her weight classified in percentile <3 and another in percentile > 97, and the others had their weights between percentiles 5 and 90. The heights at birth ranged from 44cm to 52cm, with a mean of 48.5 cm and a median of 49cm. Percentiles ranged from <3 (one patient) to 90. Head circumference at birth ranged from 32 cm (3rd percentile) to 49cm (percentile > 97), with a median of 34.5 cm. All patients had an Apgar score at one and five minutes higher than 8.

The patients were weighed and measured in the dermatological consultation. All patients had weight-for-age percentiles between 10 and 97. Only one patient had height-for-age above the 97th percentile and the others were between percentiles 3 and 97.

In our sample, cases were considered sporadic in 46%. According to previous studies, most cases are sporadic^{6,7}.

Stage 1 lesions were reported in 84.6% of our patients. They appeared before two weeks of life in all of them. In 2003, Hadj-Rabia et al reported a prevalence of vesicobullous lesions in 92% of the patients⁶. Chen, in 2006, reported a prevalence of this stage in 90%³². Carney reported that stage 1 lesions appear before the second week of life in 90% of cases¹⁰.

According to Jackson, 1976, lesions occur anywhere in the body but tend to spare the face. The lesions usually develop on the trunk and extremities (64%) or only on the extremities (33%)³³. In our group of patients, we found two cases with lesions on the face (15%), nine cases with lesions on the trunk and extremities (69.2%) and four cases (30.7%) with lesions only on the extremities.

The frequency of stage 1 lesion recurrences has not been established³⁴. The episodes of recurrence generally resolve faster and have a milder presentation than the initial eruption^{34,35,36}. Recurrences usually appear at the same time as acute febrile diseases of childhood³⁷. The reactivation of the lesions can occur after physical stimuli such as liquid nitrogen or laser^{38,39}. There are cases unrelated to any precipitating factor⁴⁰. In our series, recurrence of stage 1 lesions was noted in two patients (15.3%). One of the cases occurred during febrile episodes and the other case occurred apparently without a precipitating cause.

The hyperkeratotic stage 2 lesions were reported in 69.2% of the patients. The frequency of stage 2 verrucous and keratotic lesions in our series is lower than the published data of 80%⁶. The most common location is the distal limbs¹¹, consistent with our findings.

Stage 3 IP lesions were reported in all our patients, like previous reports (> 90%)⁴¹. Most lesions appeared after the first month of age (84.6%). These lesions usually arise between 12 and 26 weeks of age³². Two patients had the hyperchromic lesions at birth; they probably developed the stage 1 lesions intrauterus. The most common localization of the lesions were the limbs (all cases), different from previous reports, which mentioned mostly the trunk. Hyperpigmentation of the groin, axilla and nipples may occur¹¹. The third stage of the lesions usually begins to fade around one year of age and disappears during adolescence⁴². Hyperpigmented lesions were present at the time of the physical exam in 92.3% of our patients, since they were infants or schoolchildren. Such isolated hyperpigmented lesions during adulthood may be confused with other pigmented disorders¹¹.

Stage 4 hypochromic atrophic lesions were observed in one of our patients (7.6%). Hadj-Rabia et al⁶ reported them in 22% of their patients. The characteristics of the fourth stage can be present before the hyperpigmentation has completely disappeared⁴³; this happened to seven of our patients. The most common localization of these lesions is the posterior limbs⁴⁴. The legs were affected in all our patients. Six of the seven affected relatives showed stage 4 lesions on physical exam. They were all adults. According to Landy and Donnai¹¹, these lesions are typically seen in adults and adolescents.

In our study, biopsy was performed in six patients. Four had results consistent with IP phase 1, one with phase 2 and one was not specific. Histopathology, although not included in the diagnostic criteria of Landy and Donnai, is helpful as a complementary finding that can suggest diagnosis of IP⁴⁵.

Scarring alopecia on the vertex is a typical finding reported to occur in 28% to 38% of patients⁶. These lesions were present in 92.3%% of our patients, much more than previously reported⁴⁶. These lesions have been recognized in the literature as probably a late, and often clinically subtle, sole remaining cutaneous feature of IP in adults^{47,48}. Other authors suggest that they occur after inflammation and blistering and that they represent a scar⁴⁶. Our experience is that they are a marker of IP in adult women, since 57.14% of our group of relatives with IP had these lesions, but a very high proportion of the younger patients with IP in our series also showed evidence of these lesions. However, this is still in keeping with observations that these lesions may begin to appear within the first year of life. In our study, 10 of 12 patients with alopecia

at the vertex previously showed inflammatory lesions in the same location as blisters and hyperkeratotic lesions.

Nail disorders affect 7-40% of cases⁴⁹. They were present in two of our patients (15.3%). The onychodystrophy can involve all nails of the hands and feet or just some specific nails. The changes usually begin in childhood and tend to regress or disappear with age. The degree of involvement is variable, ranging from mild ridging or pitting to onychogryphosis and severe nail disruption. Fortunately these episodes of nail disintegration seem to be temporary but may recur during childhood or adolescence. The cause of this nail disruption is unknown^{11,49}. Subungual benign tumors can also occur^{50,51,52,53,54,55}. One of our patients presented hypoplasia of all the toenails and the other one had ridging of two toenails.

Dental abnormalities are present in over 60% of patients older than one year of age^{56,57}. According to Russel and Finn⁵⁸, the dental anomalies present as a triad consisting of 1) absent teeth, 2) conical teeth with supplemental cusps in the posterior teeth, and 3) delayed eruption, with missing teeth being the most frequently found anomaly. In our study, 75% of patients seen by dentists had dental abnormalities. Five of the seven affected relatives also had dental alterations. The most common change in IP is partial agenesis (43.1% of affected patients), followed by small and conical teeth (30%) and delayed tooth eruption (18%)⁵⁹. Of our patients with dental abnormalities, 65% had partial agenesis and 50% had conical teeth. All the relatives had dental agenesis and 80% had conical teeth. Changes in mineralization and enamel of the teeth are a common finding. The early development of caries can occur and is associated

with poor dental hygiene⁶⁰. There was no observation of early development of caries in our group of patients.

Neurological manifestations occur in approximately one third of the cases of IP^{6,10}. Our patients showed neurological abnormalities in 23%. Seizures are the most common manifestation, occurring in about 13% of the cases. Patients may present a crisis only in the first few weeks of life or develop epilepsy^{6,61}. The prevalence of seizures in our patients was 7.6%. The patient who developed epilepsy needed to use medication to control it. Seizures were documented in the first week of life^{62,63,64}, in the first year⁶⁴, and later in childhood⁶². Our patient developed the first seizure within the first week of life. Landy and Donnai¹¹, from their experience with 100 patients, reported that the overall incidence of physical or intellectual disability is less than 10%¹¹. One of our patients had motor disability and shortening of her left lower limb. Other neurological findings in the literature are spastic paralysis (11%), motor retardation (7.5%) and microcephaly (5%). Uncommon manifestations include cerebellar ataxia, sensorineural deafness and muscle paresis⁶⁵. Our third affected patient was diagnosed with hydrocephalus at 5 months of age by neurologic imaging. The combination of IP and hydrocephalus was described in the literature in 1990⁶⁶. Imaging studies demonstrate findings of periventricular leukomalacia (the most frequent finding), cerebral atrophy, ischemic or hemorrhagic strokes (may be bilateral)⁶⁷, porencephaly, enlargement of the lateral ventricles, corpus callosum hypoplasia, increased Virchow Robin spaces and delayed myelination. In some patients, changes in white matter lead to the formation of a cyst or cavity^{68,69}. One of our affected patients showed

demyelination and / or gliosis in the right upper frontal region and right basal ganglia.

Ocular abnormalities affect on average 35% of patients with IP and have a high potential for morbidity⁷⁰. Ophthalmologic anomalies were noted in only one of the patients (11.1%); all of the affected relatives who underwent ophthalmological evaluation showed alterations. The most common non retinal finding is strabismus, which occurs in about 8% of cases^{6,10}. Optic nerve atrophy (4%)³², congenital cataract (4%)³², pseudoglioma (3.5%)⁷¹ and microphthalmia (3%)³² are also found in these patients. Other rare changes are pigmentation of the conjunctiva, iris hypoplasia, keratitis, nystagmus, uveitis and anophthalmia³². The retinal manifestations include retinal foveal hypoplasia, hypopigmentation of the retinal pigment epithelium, retinal peripheral neovascularization, vitreous hemorrhage, fibrovascular proliferation, and retinal detachment (3%)^{72,73}. Our affected patient reported low visual acuity, had corneal changes in both eyes (subepithelial pigments), hypermetropia and bilateral astigmatism on physical examination. These data cannot be directly attributed to IP since the patient had myasthenia gravis, a disease that also involves ophthalmological abnormalities⁷⁴. Our three examined relatives showed retinal changes characteristic of IP.

Skeletal abnormalities affect up to 20% of patients and include scoliosis, hemivertebra, short limbs, absence of hand (s)⁷⁵, hemiatrophy, spina bifida, syndactyly, ear defects, increased number of ribs, chondrodysplasias, skull defect, sclerodactyly, clubfoot, short stature and dwarfism⁴². One of our patients had scoliosis with hemivertebra.

Breast abnormalities may occur in 1% of affected patients and include supernumerary nipples, nipple hypoplasia, hypoplasia of the breast, and nipple changes in pigmentation⁷⁶. One of our patients had a supernumerary nipple.

Eosinophilia of up to 65% in the CBC may be present in up to 88% of affected patients. In the study of Hadj-Rabia et al, 23 of 26 patients showed eosinophile values between 550/ μ L and 15400/ μ L⁶. Peripheral eosinophilia was present in 50% of the patients who underwent this examination in this group.

One of our patients developed Wilms tumor at five months of age. This was the seventh case of cancer described in IP patients and the third case of Wilms tumor^{77,78}.

One of our patients had a diagnosis of congenital hypothyroidism during the neonatal period. García et al⁷⁹ reported a case of congenital hypothyroidism associated with incontinentia pigmenti in 2010. Another patient of ours had the diagnosis of myasthenia gravis. Several cases of IP with immune defects have been reported^{80,81,82,83}. Some authors say that the clinical characteristics of IP occur due to an autoimmune reaction against mutated ectodermic cells⁸⁴. The NF- κ B is important for the regulation of the immune system and it is associated with some genetic diseases that are accompanied by primary immunodeficiency. *NEMO* regulates NF- κ B, inducing gene transcription, which induces inflammatory and immune responses⁸⁵.

One of our patients had the diagnosis of macrophage-activation syndrome (MAS) together with Still's disease. MAS is a severe complication of some chronic rheumatic diseases⁸⁶. It occurs most commonly with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (Still's disease)⁸⁷. In addition, MAS has been described in association with systemic lupus erythematosus^{88,89}, Kawasaki

disease⁹⁰ and adult-onset Still's disease⁹¹, systemic infection (virus, bacteria and protozoa)⁹² and underlying malignancy⁹².

Finally, a profile of IP patients in a hospital sample of southern Brazil is outlined. Patients with the syndrome of *Incontinentia Pigmenti* require a multidisciplinary approach. Early diagnosis of cutaneous manifestations allows investigation and treatment of potential neuro-ophthalmological involvement. Dental follow-up is needed to address the aesthetic and functional changes that the disease may cause. Only a specialized team can provide full support and assistance to people with the disease.

3.6. Acknowledgments

We would like to thank all our colleagues from the Genetic Laboratory at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) for their assistance.

3.7. Figure 1

Figure 1. A) Vesicles following Blaschko lines on the left arm (a two-week-old patient). B) Hyperkeratotic plaques on the left leg (a 10-month old patient). C) Hyperchromic linear lesions on the legs (a one-year-old patient). D) Atrophic linear lesions on the legs (a one-year and five-month-old patient).

3.8. Tables

Table 1. IP Patients: obstetric and birth data (Hospital Santo Antônio, Brazil, 2003-2012).

| Case no. | Delivery data | Pregnancy complications | History of abortion | Family history of IP | Medication used in pregnancy | Birth data |
|----------|---|-------------------------|---------------------|-------------------------------|--|--|
| 1 | C-section (mother's wishes), GA 38 weeks | No | No | No | ATB (?) (UTI) | W 2585g, H 46cm, CP 32cm, Apgar 9/10 |
| 2 | Vaginal, GA 36 weeks | No | No | No | Nitrofurantoin (UTI) | W 3470g, H 49cm, CP 32cm, Apgar 8/9 |
| 3 | C-section (failure to progress in labor), GA 39 weeks | IUGR at GA 39 weeks | Yes | No | Folic acid, topical antifungal (?) (vaginal candidiasis) | W 2970g, H 48cm, CP 34cm, Apgar 8/9 |
| 4 | Vaginal, GA 41 weeks | PE at GA 41 weeks | Yes | Yes (mother and aunt) | Ferrous sulfate | W 3945g, H 50,5cm, CP 36cm, Apgar 9/10 |
| 5 * | Vaginal, GA 40 weeks | No | Yes | Yes (mother, sister and aunt) | Ferrous sulfate, ATB (?) (UTI), scopolamine | W 4900g, H 50cm, CP 36cm, Apgar 8/9 |
| 6 | C-section (failure to progress in labor), GA 36 weeks | PROM at GA 36 weeks | No | No | Folic acid, ferrous sulfate, Centrum, ATB (?) (UTI) | W 2710g, H 49cm, CP 49cm, Apgar 8/9 |
| 7 | C-section (previous C-section), GA 37 weeks | No | Yes | No | Metildopa (SAH) | W 2680g, H 46,5cm, CP 33cm, Apgar 8/9 |
| 8 | C-section (failure to progress in labor), GA 40 weeks | No | No | Yes (mother and grandmother) | Folic acid, analgesic (?) | W 2700g, H 46cm, CP 36cm, Apgar 9/10 |
| 9 | C-section (mother's wishes), GA 40 weeks | No | Yes | No | Folic acid | W 3705g, H 50cm, CP 35cm, Apgar 9/10 |
| 10 ** | C-section (failure to progress in labor), GA 39 weeks | No | Yes | Yes (sister) | Folic acid, ferrous sulfate | W 3750g, H 50cm, CP 34,5cm, Apgar 9/9 |
| 11 | Vaginal, GA 39 weeks | No | Yes | No | No | W 3840g, H 51cm, CP 34cm, Apgar 9/9 |
| 12 | Vaginal, GA 38 weeks | No | Yes | Yes (mother) | ATB (?) (UTI) | W 2325g, H 44cm, CP 34cm, Apgar 8/9 |
| 13 | Vaginal, GA 39 weeks | PROM at GA 39 weeks | No | No | Ferrous sulfate, ampicillin (acute pyelonephritis) | W 3850g, H 49cm, CP 35cm, Apgar 8/9 |

*number 4 sister, **number 9 sister, GA: gestational age; C-section: cesarean section; W: weight, H: height, CP: cephalic perimeter, IUGR: Intrauterine growth restriction, PE: preeclampsia, PROM: premature rupture of membranes, ATB (?): use of antibiotic, but the nature unknown, UTI: urinary tract infection, SAH: systemic arterial hypertension

Table 2. Age of IP diagnosis, dermatological findings at the clinical visit and histopathology.

| Case no. | Age at consultation y=year m=month | Age at diagnosis d=day m=month | Histopathology | Main skin lesions | Other dermatological findings |
|----------|--|--------------------------------------|---|---|---|
| 1 | 3y 3m | 25d | Acute perivascular and interstitial dermatitis with spongiosis, exocytosis with eosinophilia and edema of the papillary dermis (stage 1) | Linear hyperchromic lesions on lower limbs, trunk, genitals and folds | Woolly hair; vertex alopecia; toenail hypoplasia; keratosis pilaris; melanocytic pigmented nevus 5mm on left breast |
| 2 | 5y 5m | 3m | Irregular acanthosis, hyperkeratosis, papillomatosis; intraepidermal keratinization and vacuolization of the basal layer with melanophages and discrete chronic inflammatory infiltrate of the papillary dermis (stage 2) | Linear hyperchromic lesions on lower limbs, upper limbs, trunk, perineum and folds; atrophic linear lesions on lower limbs and trunk | Vertex alopecia; telangiectasia in the area of a hemangioma in regression (scalp); eczema patches on trunk |
| 3 | 1y 11m | 11d | Hypomorphic aspects compatible with IP | Hyperchromic linear lesions on lower limbs and trunk; atrophic linear lesions on lower limbs | Vertex alopecia; thinning hair on scalp; melanocytic pigmented nevus 2mm on forehead |
| 4 | 4y 4m | 21d | Chronic dermatitis with mild eosinophilia | Hyperchromic linear lesions on lower limbs; atrophic linear lesions on lower limbs; achromic rounded spots on left supramammary region; hyperchromic oval macule 2cm on right axillary fold | Woolly hair; hirsutism on posterior trunk |
| 5 | 2m | Birth | No | Verrucous plaques on the left anterior thigh, leg and buttock; linear hyperchromic lesions on lower limbs, upper limbs, trunk and genital area | Vertex alopecia; thinning hair on scalp |
| 6 | 1y 6m | 6m | No | Atrophic and hypochromic striae on lower limbs, upper limbs and trunk | Vertex alopecia; thinning hair on scalp; curly eyelashes; rarefaction on the eyebrows |

| | | | | | |
|----|--------|-------|---|--|--|
| 7 | 10y 2m | Birth | Eosinophilic spongiosis | Linear hyperchromic lesions on lower limbs, upper limbs and trunk (most prominent in the right hemicorpus) and chin; atrophic linear lesions on lower limbs | Vertex alopecia; melanocytic pigmented nevus 6mm on left cervical anterolateral region; <i>cafe au lait</i> spot on right thigh |
| 8 | 4y 8m | 10m | No | Linear hyperchromic lesions on right posterior thigh, right popliteal fossa, anterior trunk (most prominent in the right hemicorpus) and posterior trunk; atrophic linear lesions on lower limbs | Vertex alopecia; woolly hair; hirsutism on posterior trunk; melanocytic pigmented nevus 3mm on right leg |
| 9 | 7y 10m | 15d | No | Hyperchromic linear lesions on lower limbs, upper limbs and folds; atrophic linear lesions on thighs | Vertex alopecia; onychodystrophy of the 2nd right toenail and the 5th left toenail |
| 10 | 5m | Birth | No | Hyperchromic linear lesions on lower limbs, upper limbs, genital area and folds | Vertex alopecia |
| 11 | 8y 9m | 5y | Subacute spongiotic dermatitis with eosinophilic microvesiculation and superficial moderate chronic inflammatory infiltrate rich in eosinophils (stage 1) | Grouped hyperchromic whorled lesions 2-5mm on left popliteal fossa, left axilla, left inguinal region and left fist; atrophic linear lesions on lower limbs | Vertex alopecia; woolly hair; hirsutism; melanocytic pigmented nevi on the anterior chest (3), scalp (3), and inferior lip (1); comedones on the seborrhheic areas of the face |
| 12 | 1y 3m | 3m | No | Hyperchromic linear lesions on lower limbs, upper limbs, trunk, genital area, folds, dorsum of hands and feet and plants of feet | Vertex alopecia; rarefaction on the eyebrows |
| 13 | 1y 4m | 15d | No | Hyperchromic linear lesions on lower limbs, upper limbs, trunk and genital area | Vertex alopecia |

Table 3. Other manifestations of IP (n= 13, Hospital Santo Antônio, Brazil, 2003-2012).

| Organ or system | | No. cases/ total | % |
|------------------------|---------------------------------|------------------|-------|
| Teeth | Hypodontia | 5/8 | 62.5% |
| | Conical teeth | 4/8 | 50% |
| Central nervous system | Seizures | 1/13 | 7.6% |
| | Hydrocephalus | 1/13 | 7.6% |
| | Lower limb weakness | 1/13 | 7.6% |
| Eyes (*) | Low visual acuity | 1/9 | 11.1% |
| | Retinal subepithelial pigments | 1/9 | 11.1% |
| | Hyperopia | 1/9 | 11.1% |
| | Astigmatism | 1/9 | 11.1% |
| Others | Supernumerary nipple | 1/13 | 7.6% |
| | Scoliosis with hemivertebra | 1/13 | 7.6% |
| | Congenital hypothyroidism | 1/13 | 7.6% |
| | Wilms' tumor | 1/13 | 7.6% |
| | Myasthenia gravis | 1/13 | 7.6% |
| | Juvenile idiopathic arthritis | 1/13 | 7.6% |
| | Macrophagic activation syndrome | 1/13 | 7.6% |

**All the ophthalmologic alterations were detected in the same patient*

3.9. Bibliography

1 Bloch B. Eigentümliche bisher nicht beschriebene pigmentaffektion (incontinentia pigmenti). Schweiz Med Wochenschr 1926;7:404-5.

2 Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene congenital pigment anomalie (incontinentia pigmenti). Arch Dermatol Syph 1928;154:19-32

3 Aradhya S, Woffendin H, Jakins T et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. Hum Mol Genet 2001;10:2171-9.

4 Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. Pediatr Dermatol 2006;23:523-7.

5 Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A et al. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). Am J Hum Genet 2001;68:765–71.

6 Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 2003;139:1163-70.

7 Fusco F, Bardaro T, Fimiani G et al. 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;13:1763-73.

8 Kirchman TT, Levy ML, Lewis RA et al. Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. J Med Genet 1995;32:887-90.

9 Smahi A, Courtois G, Vabres P et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature 2000;405:466-72.

10 Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;112:535-42.

11 Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.

12 Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez Fernández V et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1521-7.

13 Stein B, Yang M. X. Repression of interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF κ B and C/EBP β . *Mol Cell Biol* 1995;15:4971-9.

14 Baldwin AS Jr. The NF κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:649-83.

15 Gerritsen ME, Williams AJ, Neish AS et al. CREB-binding protein/p300 are transcriptional coactivators of p65. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2927-32.

16 Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG et al. NF κ B Antiapoptosis: induction of TRAF-1 and TRAF-2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998;281:1680-3.

17 Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-87.

18 Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet* 1999; 85: 342-5.

19 Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999;85:330-3.

20 Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:474-80.

21 Thyresson NH, Goldberg NC, Tye MJ et al. Localization of eosinophil granule major basic protein in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1991;8:102-6.

22 Delaporte E, Janin A, Blondel V et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis versus incontinentia pigmenti: is pigmentary incontinence really a distinctive feature? *Dermatology* 1996;192:70-2.

23 Tekin N, Uçar B, Saraçoğlu ZN et al. Diagnosis and follow up in four cases of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int* 2000;42:557-60.

24 IBGE – pesquisa nacional por amostras de domicílios, 2011. Retirada de http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2011/brasil_defaultxls_unidades.shtm.

25 Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL et al. *Rotinas em Obstetrícia*. Porto Alegre: Artmed; 2006.

26 Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-6.

27 Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB et al. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:269-81.

28 Duff P. Management of premature rupture of membranes in term patients. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:723-9.

29 Bottoms S. Delivery of the premature infant. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:780-9.

30 Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:131-282.

31 Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Elsevier Saunders; c2006. p. 837-46.

32 Chen, H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Totowa (NJ): Humana Press Inc.; c2006.

33 Jackson R. The lines of Blaschko: a review and reconsideration: observations of the cause of certain unusual linear conditions of the skin. *Br J Dermatol* 1976;95:349-60.

34 Pfau A, Landthaler M. Recurrent inflammation in incontinentia pigmenti of a seven-year-old child. *Dermatology* 1995;191:161-3.

35 Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:852-7.

36 De Argila D, Rivera R, Guerra A et al. Incontinentia pigmenti: a case with an unusual course. *Pediatr Dermatol* 1996;13:434-5.

37 Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, de Prost Y, Bodemer C. Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139:201-4.

38 Catalano RA, Lopatynsky M, Tasman WS. Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol* 1990;110:701-2.

39 Nagase T, Takanashi M, Takada H et al. Extensive vesiculobullous eruption following limited ruby laser treatment for incontinentia pigmenti: a case report. *Australas J Dermatol* 1997;38:155-7.

40 Van Leeuwen RL, Wintzen M, van Praag MC. Incontinentia pigmenti: an extensive second episode of a 'first-stage' vesiculobullous eruption. *Pediatr Dermatol* 2000;17:70.

41 Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*. 1993;129:1460-70.

42 Baddour HM, Steed DL, Tilson HB. Incontinentia pigmenti: report of case. *J Oral Surg* 1981;39:57-9.

43 Zillikens D, Mehringer A, Lechner W et al. Hypo- and hyperpigmented areas in incontinentia pigmenti. Light and electron microscopic studies. *Am J Dermatopathol* 1991;13:57-62.

44 Wiley HE 3rd, Frias JL. Depigmented lesions in incontinentia pigmenti. A useful diagnostic sign. *Am J Dis Child* 1974;128:546-7.

45 Fraitag S, Rimella A, de Prost Y et al. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J Cutan Pathol* 2009;36:966-71.

46 Moss C, Ince P. Anhidrotic and achromians lesions in incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol* 1987;116:839-49.

47 Basarab T, Dunnill MG, Munn SE et al. Incontinentia pigmenti: variable disease expression within an affected family. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:173-6.

48 Dutheil P, Vabres P, Cayla MC et al. Incontinentia pigmenti: late sequelae and genotypic diagnosis: a three-generation study of four patients. *Pediatr Dermatol* 1995;12:107-11.

49 Nicolaou N, Graham-Brown RA. Nail dystrophy, an unusual presentation of incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol* 2003;149:1286-8.

50 Hartman DL. Incontinentia pigmenti associated with subungual tumors. *Arch Dermatol* 1966;94:632-5.

51 Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: a two generation study. *J Am Acad Dermatol* 2004 Feb;50(suppl 2): S45-52.

52 Adeniran A, Townsend PLG, Peachey RDG. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) manifesting as painful periungual and subungual tumours. *J Hand Surg Br* 1993;18:667-9.

53 Mascaró JM, Palou J, Vives P. Painful subungual keratotic tumours in incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:913-8.

54 Simmons DA, Kegel MF, Scher RK et al. Subungual tumours in incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1986;122:1431-34.

55 Abimelec P, Rybojad M, Cambiagli S et al. Late, painful, subungual hyperkeratosis in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1995;12:340-2.

56 Himelhoch DA, Scott BJ, Olsen RA. Dental defects in incontinentia pigmenti: case report. *Pediatr Dent* 1987;9:236-9.

57 Minic S, Novotny GE, Trpinac D et al. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig* 2006;10:343-7.

58 Russell DL, Finn SB. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child* 1967;34:494-500.

59 Carney RG, Carney RG Jr. Incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1970;102:157-62.

60 Afshar H, Daneshpazhooch M, Kiani A et al. Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. *J Dent (Tehran)* 2012 Summer;9(3):267-70.

61 Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E et al. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis* 2007;79:355-62.

62 Lee AG, Goldberg MF, Gillard JH et al. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography, and spectroscopic imaging. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:573-80.

63 Shuper A, Bryan RN, Singer HS. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti: a primary disorder? *Pediatr Neurol* 1990;2:137-40.

64 Aydingoz U, Midia M. Central nervous system involvement in incontinentia pigmenti: cranial MRI of two siblings. *Neuroradiology* 1998;40:364-6.

65 Kasai T, Kato Z, Matsui E et al. Cerebral infarction in incontinentia pigmenti: The first report of a case evaluated by single photon emission computed tomography. *Acta Paediatr* 1997;86:665-7.

66 Tanaka K, Kambe N, Fujita M et al. Incontinentia pigmenti in identical twins with separate skin and neurological disorders. *Acta Derm Venereol* 1990;70:267-8.

67 Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML et al. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003;29:66-8.

68 Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez Fernández V et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1521-7.

69 Meuwissen ME, Mancini GM. Neurological findings in incontinentia pigmenti; a review. *Eur J Med Genet* 2012;55:323-31.

70 Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:348-53.

71 Brown K, Gerstberger S, Carlson L et al. Control of I κ B- α proteolysis by site-specific signal-induced phosphorylation. *Science* 1995;267:1485-8.

72 Jandek C, Kellner U, Foerster MH. Successful treatment of severe retinal vascular abnormalities in incontinentia pigmenti. *Retina* 2004;24:631-3.

73 Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Genet* 1998;19:141-8.

74 Pourmand R. Myasthenia gravis. *Dis Mon* 1997;43:65-109.

75 Hayes IM, Varigos G, Upjohn EJ et al. Unilateral acheiria and fatal primary pulmonary hypertension in a girl with incontinentia pigmenti. *Am J Med Genet A* 2005;135:302-3.

76 Cohen PR, Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith-Wiedemann syndrome, Birt-Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti, and supernumerary nipples. *Dermatol Clin* 1995;13:211-29.

77 Shashikumar VL, Somers LA, Pilling GP 4th et al. Wilms' tumor in the horseshoe kidney. *J Pediatr Surg* 1974;9:185-9.

78 Kadotani T, Watanabe J, Shimoda H. A chromosome study of a patient with Wilms' tumor. *Proc Jpn Acad* 1984;60:191-4.

79 García AG, García IH, Ojeda NL et al. Revisión clínica de 28 casos de incontinência pigmentaria. *Rev Cubana Pediatr* 2010;82(3) 20-7.

80 Dahl MV, Matula G, Leonards R et al. Incontinentia pigmenti and defective neutrophil chemotaxis. *Arch Dermatol* 1975;111:1603-5.

81 Jessen RT, Van Epps DE, Goodwin JS et al. Incontinentia pigmenti. Evidence for both neutrophil and lymphocyte dysfunction. *Arch Dermatol* 1978;114:1182-6.

82 Menni S, Piccinno R, Biolchini A et al. Immunologic investigations in eight patients with incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1990;7:275-7.

83 Piccoli GB, Attini R, Vigotti FN et al. NEMO syndrome (incontinentia pigmenti) and systemic lupus erythematosus: a new disease association. *Lupus* 2012;21:675-81.

84 Person JR. Incontinentia pigmenti: a failure of immune tolerance? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:120–4.

85 Chang TT, Behshad R, Brodell RT et al. A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immunodeficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:316–20.

86 Silva CA, Silva CH, Robazzi TC et al. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:517-22.

87 Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

88 Avcin T, Tse SML, Schineider R et al. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr* 2006;148:683-6.

89 McCann LJ, Hasson N, Pilkington CA. Macrophage activation syndrome as an early presentation of Lupus. *J Rheumatol* 2006;33:438-40.

90 Emmenegger U, Schaer DF, Larroche C et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299-314.

91 Rosa DF, Nogueira CM, Bonfante HL et al. Macrophage activation syndrome following the use of Leflunomide in a patient with adult-onset Still disease: case report. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:219-22.

92 Kumar MK, Suresh MK, Dalus D. Macrophage activation syndrome. *J Assoc Physicians India* 2006;54:238-40.

4. Considerações finais

A Incontinência Pigmentar é uma doença rara e possui diversos diagnósticos diferenciais de acordo com a fase evolutiva. É importante a valorização a cerca das alterações típicas de cada fase, pois o diagnóstico precoce possibilita o manejo adequado da doença e a orientação à família quanto às fases subseqüentes da doença e as possíveis alterações em outros sistemas.

O aconselhamento genético deve envolver o paciente e seus familiares. Em casos duvidosos, a pesquisa de mutações gênicas torna-se útil para verificar ou descartar o diagnóstico. O diagnóstico clínico é o primeiro passo em direção a uma correlação fenótipo / genótipo correta, que permanece imprescindível para uma melhor compreensão dos mecanismos patológicos da IP e do desenvolvimento de novas terapias.

Uma maior disseminação da existência da doença entre profissionais de diferentes áreas das ciências da saúde deve ocorrer, assim como o reconhecimento que os casos devam ser acompanhados em centros com experiência e adequados recursos diagnósticos.

O estudo sistematizado de doenças raras faz-se importante para o aprimoramento e a disseminação de informações científicas claras e confiáveis. A partir da formação de núcleos de investigação, há maiores possibilidades da ocorrência de aprofundamentos dos conhecimentos referentes a aspectos da fisiopatogenia, diagnóstico e manejo terapêutico dos

indivíduos acometidos por determinadas doenças. O presente estudo deve continuar, com a análise genética dos casos estudados.

5. Anexos

5.1. Artigo científico aceito para publicação:

“Incontinência Pigmentar” – sessão Educação Médica Continuada

Aceito para publicação nos Anais Brasileiros de Dermatologia em 2013

Fluxo 2584

5.2. Caso clínico apresentado em Jornada

“Tumor de Wilms em uma paciente com Incontinência Pigmentar”

Apresentação oral: Cláudia Schermann Poziomczyk

Apresentado na XXIX Jornada de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no dia 07 de julho de 2012, sessão de casos clínicos: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

5.3. Pôster apresentado em Congresso

“Tumor de Wilms em uma paciente com Incontinência Pigmentar”

Autores: Carin Andrade, Cláudia Schermann Poziomczyk, Renan Rangel Bonamigo, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Ana Elisa Kiszewski Bau

Apresentado no 67º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, de 01 a 04 de setembro de 2012

5.4. Protocolo de Avaliação

Identificação

1. Prontuário: _____
2. Idade na avaliação: _____ anos _____ meses DN: ___ / ___ / ___
3. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
4. Etnia: 1. Caucasóide 2. Negróide 3. Mista 4. Outra
5. Endereço: _____
6. Telefone de contato: _____
5. Motivo do encaminhamento: _____
6. Encaminhado pelo (Especialidade): _____
7. Profissão paterna: _____
8. Profissão materna: _____

História gestacional

1. Pré-natal: 1. Sim 2. Não
2. Gemelaridade: 1. Sim 2. Não
 - Gêmeos: 1. Monozigóticos 2. Dizigóticos
3. História de fertilização *in vitro*: 1. Sim 2. Não
3. Doenças maternas: _____
4. Época das doenças (mês): 1 2 3 4 5 6 7 8 9

5. Drogas/fármacos na gestação: _____
6. Época do uso das drogas (mês): 1 2 3 4 5 6 7 8 9
7. Outros agentes: _____
8. Época dos agentes (mês): 1 2 3 4 5 6 7 8 9
9. Ameaça de aborto: 1. Sim 2. Não
10. Época da ameaça (mês): 1 2 3
11. Trabalho de parto prematuro: 1. Sim 2. Não
12. Época (mês): 4 5 6 7 8 9
13. Ultra-som obstétrico: 1. Sim _____ 2. Não

História do parto-perinatal

1. Tipo de parto: 1. Vaginal 2. Cesariana _____
2. Apresentação fetal: 1. Cefálica 2. Pélvica 3. Transversa
3. Idade gestacional: 1. <37 sem. 2. 37-42 semanas 3. >42 semanas

Dados do nascimento

- Peso: _____ gramas (P_____)
- Comprimento: _____ cm (P_____)
- Perímetro cefálico: _____ cm (P_____)
- Perímetro torácico: _____ cm (P_____)
- Apgar 1': _____
- Apgar 5': _____

Exame físico

1. Medidas antropométricas (primeira avaliação):

Altura: _____ cm (P _____) # Peso: _____ Kg (P _____) # PC: _____ cm (P _____)

DII: _____ (P _____) DIE: _____ (P _____)

2. Exame Físico/Dismorfológico:

I. ANORMALIDADES CRANIOFACIAIS

CRÂNIO: _____

FACE: _____

OLHOS: _____

NARIZ: _____

BOCA: _____

ORELHAS: _____

II. TORAX: _____

II. ABDOME: _____

III. ANOGENITAL: _____

IV. MEMBRO SUPERIOR: _____

V. MEMBRO INFERIOR: _____

VI. PELE E ANEXOS: _____

OUTRAS: _____

Exames e avaliações complementares

Avaliação Oftalmológica: _____

Avaliação Neurológica: _____

Avaliação Dermatológica:

Avaliação odontológica:

Hemograma no RN, EEG/ TC crânio/ RNM crânio:

Desenvolvimento neuropsicomotor

*RDNPM: 1. Não 2. Sim

* Fisioterapia/ terapia ocupacional: 1. Não 2. Sim: _____

Sorriso social: _____ Sustentou a cabeça: _____ Sentou com apoio:

Sentou sem apoio: _____ Ficou em pé: _____ Engatinhou:

Andou com apoio: _____ Andou sem apoio: _____

Controle esfinteriano: _____

Fala/ Linguagem

*Atraso de fala: 1. Não 2. Sim

* Fonoaudiologia: 1. Não 2. Sim: _____

Aprendizagem

Escola especial: 1. Não 2. Sim: _____

Entrou na escola (série atual): _____

Repetências: _____

Evolução

Intercorrências: _____

* Diagnóstico final: _____

5.5. Aceite do Comitê de Ética

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

| | | |
|---|-----------------|----------------------------|
| Título do Projeto: Aspectos clínicos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenotipo de Síndrome de Incontinência pigmentar: um estudo prospectivo | | |
| Pesquisador Responsável Renan Rangel Bonamigo | | Parecer nº 1412/11 |
| Data da Versão 13/01/2011 | Cadastro 793/11 | Data do Parecer 21/07/2011 |
| Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP | | |
| Objetivos do Projeto Geral: Verificar as características clínicas e moleculares de pacientes com fenotipo de incontinência pigmentar e de suas mães, atendidos pelo serviço de dermatologia da UFSCPA/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Centro de Saúde Santa Marta e Ambulatório de dermatologia pediátrica do Hospital de CLínicas de Curitiba. Específicos: - Avaliar fatores familiares (história família de IP) e gestacionais, assim como exposição a agentes teratogênicos; - Verificar aspectos associados à evolução clínica dos pacientes com IP, como aquisição de marcos de desenvolvimento, intercorrências e intervenções médicas, internações hospitalares e possíveis fatores prognósticos; - Correlacionar o tipo de mutação encontrada com a gravidade das lesões neurológicas e oftalmológicas. | | |
| Sumário do Projeto Serão incluídos todos os pacientes atendidos pelo serviço de dermatologia e genética da UFSCPA, no Centro de Saude Santa Marta e no Ambulatório de dermatologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Curitiba de 2002 até o momento, que apresentarem o fenotipo clínico de IP. serão 18 pacientes e suas mães (36 indivíduos) e em Curitiba 15 pacientes e suas mães (30), total 66 indivíduos. | | |

| Itens Metodológicos e Éticos | Situação |
|--|-----------------------------|
| Título | Adequado |
| Autores | Adequados |
| Local de Origem na Instituição | Adequado |
| Projeto elaborado por patrocinador | Não |
| Aprovação no país de origem | Não necessita |
| Local de Realização | Outro (citar no comentário) |
| Outras instituições envolvidas | Sim |
| Condições para realização | Adequadas |
| Comentários sobre os itens de Identificação | |
| Serviço de dermatologia e genética da UFSCPA, no Centro de Saude Santa Marta e no Ambulatório de dermatologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Curitiba | |
| Introdução | Adequada |
| Comentários sobre a Introdução | |
| Objetivos | Adequados |
| Comentários sobre os Objetivos | |
| Pacientes e Métodos | |
| Delineamento | Adequado |
| Tamanho de amostra | Total 66 Local 66 |
| Cálculo do tamanho da amostra | Adequado |
| Participantes pertencentes a grupos especiais | Não |
| Seleção equitativa dos indivíduos participantes | Adequada |
| Crítérios de inclusão e exclusão | Adequados |
| Relação risco-benefício | Não se aplica |
| Uso de placebo | Não utiliza |
| Período de suspensão de uso de drogas (wash out) | Não utiliza |

| | |
|------------------------------------|-------------------------|
| Monitoramento da segurança e dados | Não se aplica |
| Avaliação dos dados | Adequada - quantitativa |
| Privacidade e confidencialidade | Comentário |
| Termo de Consentimento | Comentário |
| Adequação às Normas e Diretrizes | Sim |

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

| | |
|--------------------------------|--------------------|
| Cronograma | Adequado |
| Data de início prevista | |
| Data de término prevista | |
| Orçamento | Adequado |
| Fonte de financiamento externa | Agência de fomento |

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

| | |
|----------------------------|-----------|
| Referências Bibliográficas | Adequadas |
|----------------------------|-----------|

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar