

Zespół nietrzymania barwnika — opis przypadku

Incontinentia pigmenti — a case report

Magdalena Sadowska¹, Zofia Gerlicz-Kowalczuk², Magdalena Oszukowska², Joanna Narbutt², Aleksandra Lesiak²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

2Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Zespół nietrzymania barwnika (IP, *incontinentia pigmenti*) to rzadko występująca genodermatoza, związana z mutacją w genie NEMO, zlokalizowanym na chromosomie X. U płci męskiej jest zazwyczaj postacią letalną, dlatego dotyczy głównie płci żeńskiej. Zmiany skórne, będące najbardziej charakterystycznym objawem choroby, występują często już w okresie niemowlęcym, obejmując 4 stadia. Dodatkowo zajęte mogą być inne tkanki i układy, na przykład zęby, narząd wzroku, ośrodkowy układ nerwowy, kości. W pracy przedstawiono przypadek niemowlęcia płci żeńskiej, u którego zmiany skórne, charakterystyczne dla IP, wystąpiły już przy urodzeniu.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 63–67

Słowa kluczowe: zespół nietrzymania barwnika, obraz kliniczny, niemowlę

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti is a rare genodermatosis, caused by mutations of the NEMO gene, located at X chromosome. It is usually lethal for males, resulting in the observation that most patients are females. Cutaneous manifestations are the most characteristic signs, often occurring in the neonate period and are subdivided into 4 stages. Additionally, other defects may be associated with the disease including abnormalities of: teeth, eyes, central nervous system, bones. We report the case of a 4-month-old female, presenting skin manifestations of IP just after birth.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 63–67

Key words: incontinentia pigmenti; clinical presentation; infant

WSTĘP

Zespół nietrzymania barwnika (IP, *incontinentia pigmenti*), nazywany także zespołem Blocha-Sulzbergera, jest rzadką chorobą dziedziczną w sposób dominujący, sprzężony z chromosomem X. Dotyczy głównie płci żeńskiej, u płci męskiej jest zazwyczaj letalny. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj w okresie niemowlęcym, przebiegając w formie następujących po sobie stadiów: pęcherzykowym, brodawkowym, hiperpigmentacyjnym oraz hipopigmentacyjnym. Objawy choroby nie zajmują jednak tylko skóry, wady współistniejące mogą dotyczyć między innymi ośrodkowego układu nerwowego, wzroku, uzębienia i kości. Z powodu rzadkiego występowania choroby,

przedstawiony przypadek stanowi wartość dydaktyczną, a dokładniejsze poznanie objawów tego zespołu ma na celu wcześniejsze rozpoznanie choroby, aby wykluczyć ciężkie wady współistniejące [1].

OPIS PRZYPADKU

Niemowlę 4-miesięczne płci żeńskiej z objawami zespołu Blocha-Sulzbergera, potwierdzonego badaniem genetycznym, zostało przyjęte na oddział dermatologii dziecięcej w celu weryfikacji leczenia miejscowego. Dziecko urodzone z ciąży VI, porodu III, a w wywiadzie położniczym poronienia wczesne (CII, CIII) oraz terminacja ciąży ze względu na wadę ośrodkowego układu nerwowego u płodu z CIV.

Adres do korespondencji:

Magdalena Sadowska, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347, Łódź, e-mail: magdalena.sadowska.umed@gmail.com

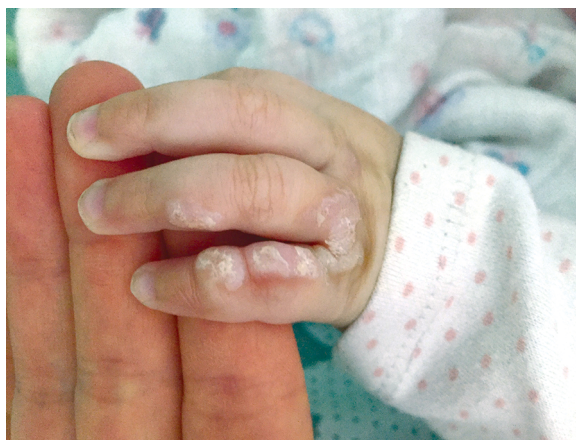
W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia stwierdzono zmiany w stadium brodawkującym w postaci hiperkeratocyticznych grudek o linijnym przebiegu na odsiebnych częściach kończyn dolnych oraz na lewej dłoni i przedramieniu (ryc. 1–3). Stadium hiperpigmentacyjne zaobserwowano na tułowiu oraz kończynach w formie pasmowatych przebarwień wzdłuż linii Blaschko (ryc. 4–6).

Pierwsze zmiany wystąpiły już przy urodzeniu. Pęcherzyki na podłożu rumieniowym stwierdzono wtedy na skórze tułowia oraz kończyn. Wysunięto podejrzenie zespołu Blocha-Sulzbergera ze względu na wywiad rodzinny — w przeszłości rozpoznano ten zespół także u 9-letniej siostry oraz mamy dziecka na podstawie objawów klinicznych. Ze względu na możliwość współistnienia zmian w narządzie wzroku przeprowadzono konsultację okulisty — w badaniu nie wykryto zmian patologicznych. Wykonano badanie USG przezciemiennowe, stwierdzając koarktacje w rogach przednich, zalecając kontrolę za miesiąc.

W 11. dobie życia noworodka przyjęto na oddział neonatologii z powodu nadkażeń bakteryjnych zmian skórnych. Na powierzchni wykwitów rumieniowych z pasmowato ułożonymi drobnymi pęcherzami (na odsiebnych częściach ciała) zaobserwowano miodowo-żółte strupy. Z wymazu wyhodowano *Staphylococcus aureus*, w leczeniu zastosowano ampicylinę z gentamycyną oraz miejscowe preparaty odkażające. W badaniach dodatkowych w USG przezciemiennym stwierdzono torbiel w obrębie splotu naczyniówkowego i zalecono kontrolę za 6 miesięcy. Z powodu słyszalnego szmeru skurczowego wykonano badanie ECHO serca, uwidaczniając drożny otwór owalny.

Ze względu na narastającą leukocytozę (WBC 40 000/ μ l) z eozynofilią (51%) dziecko przetransportowano do kliniki pediatrii w celu poszerzenia diagnostyki. Na podstawie morfologii krwi oraz rozmazu krwi obwodowej, konsultowanego z cytologiem, wykluczono chorobę rozrostową. W badaniu neurologicznym stwierdzono zaburzenie wzorca ruchowego i postawy z asymetrią ułożenia bez cech zespołu neurologicznego. Zalecono badanie EEG, przeglądowe badanie tomografii komputerowej (TK) oraz konsultację genetyczną i okulisty. Po wykonaniu przeglądowego TK głowy wykluczono wady ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia naczyniowe, w badaniu okulisty nie stwierdzono zmian. W wykonanym badaniu genetycznym potwierdzono mutację, polegającą na delecji eksonów 4–10 w genie NEMO, występującą w zespole nietrzymania barwnika.

Wywiad rodzinny wskazuje na charakter dziedziczny mutacji. U matki zaobserwowano zmiany hipopigmentacyjne na kończynach dolnych. U siostry rozpoznano kliniczne zespołu nietrzymania barwnika postawiono na podstawie obrazu zmian skórnych oraz braków w uzębieniu. Zmiany hiperpigmentacyjne i hipopigmentacyjne oraz braki zębów stałych wystąpiły również u babci dziecka.



Rycina 1. Stadium brodawkujące



Rycina 2. Stadium brodawkujące



Rycina 3. Stadium brodawkujące



Rycina 4. Stadium hiperpigmentacyjne



Rycina 5. Stadium hiperpigmentacyjne

OMÓWIENIE

Zespół nietrzymania barwnika jest rzadką genodermatozą, dziedziczną w sposób dominujący, sprzężony z chromosomem X. Częstość występowania szacuje się na około 0,7/100 000 [1]. Zespół jest związany z występowaniem mutacji w genie NEMO (*Nuclear factor κ B Essentials modulator*), zlokalizowanym w postaci rodzinnej w locus Xq28, a w postaci sporadycznej w locus Xp11 [2]. Gen NEMO, nazywany także genem IKBKG lub IKK- γ , jest podjednostką regulatorową kompleksu I κ B kinazy, niezbędnej do aktywacji szlaków zależnych od jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF- κ B, *nuclear factor kappa B*), biorących udział między innymi w odpowiedzi immunologicznej oraz procesie hamowania apoptozy [3]. Najczęstszą mutacją jest delekcja eksonów 4–10 genu,



Rycina 6. Stadium hiperpigmentacyjne

występująca z częstością 60–80% [3–5]. Choroba dotyczy głównie płci żeńskiej, ponieważ jest zazwyczaj letalna u płodów płci męskiej, co potwierdza zwiększona częstość poronień u pacjentek z nietrzymaniem barwnika. Bardzo rzadko zdarzają się przypadki wystąpienia choroby u płci męskiej, co może być związane z obecnością dodatkowego chromosomu X (zespół Klinefeltera), moziacyzmem lub mutacjami hipomorficznymi [5–8].

Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane, a ich spektrum może obejmować postaci zarówno łagodne, jak i bardzo ciężkie. Nietrzymanie barwnika jest zespołem dotyczącym wielu układów. Mogą wystąpić, oprócz zajęcia skóry, zaburzenia ze strony układu nerwowego, narządu wzroku, zębów, kości [9], omówione w dalszej części artykułu.

Zmiany skórne są często pierwszą manifestacją choroby, mogą się pojawić już przy urodzeniu. Zazwyczaj występują 4 stadia, chronologicznie następujące po sobie, które czasem mogą się na siebie nakładać:

- stadium 1 — nazywane pęcherzowym bądź zapalnym dotyczy około 90% przypadków i pojawia się najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni życia; cechuje się liniowymi zmianami pęcherzowymi i pęcherzykowymi na rumieniowym podłożu, położonymi głównie na tułowiu i kończynach;
- stadium 2 — brodawkujące występuje u około 70% pacjentów, zazwyczaj między 2. tygodniem a 6. miesiącem życia; liniowe, hiperkeratotyczne grudki zajmują najczęściej kończyny (ryc. 1–3);
- stadium 3 — czyli zmiany hiperpigmentacyjne, występuje u większości chorych (ok. 98%) i dotyczy głównie

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu nietrzymania barwnika według Landy i Donnai [19]

Brak IP u krewnych płci żeńskiej I stopnia	Wystąpienie IP u krewnych płci żeńskiej I stopnia
Kryteria większe Typowe zmiany skórne u niemowląt: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany rumieniowe • pęcherzowe • eozynofilia Typowe zmiany hiperpigmentacyjne: <ul style="list-style-type: none"> • głównie na tułowiu • linie Blaschko • blednięcie z wiekiem Linijne zmiany atroficzne, pozbawione owłosienia Kryteria mniejsze (uzupełniające) Wady uzębienia łysienie Włosy wełniste/paznokcie o nieprawidłowej strukturze Choroby siatkówki Do rozpoznania konieczne jest spełnienie minimum jednego kryterium dużego. Kryteria mniejsze mają charakter uzupełniający	Rozpoznanie IP jest prawdopodobne, gdy zostanie stwierdzona minimum jedna z cech: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie typowej osutki lub charakterystyczny wywiad • skórna manifestacja IP: <ul style="list-style-type: none"> — zmiany hiperpigmentacyjne — blizny — pasmowate zmiany pozbawione owłosienia — łysienie • wady uzębienia • włosy wełniste • choroby siatkówki • liczne poronienia płodów płci męskiej

tułowia oraz kończyn; zmiany hiperpigmentacyjne mają bardzo charakterystyczny przebieg wzdłuż linii Blaschko i zazwyczaj nie pokrywają się z wcześniejszą lokalizacją pęcherzy i grudek (ryc. 4–6); pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy życia, a ustępują w okresie dojrzewania; — stadium 4 — hipopigmentacyjne występuje rzadziej, bądź jest nie zawsze rozpoznawane i objawia się ogniskami atroficznymi, pozbawionymi owłosienia, o widocznym jaśniejszym zabarwieniu, obejmując najczęściej kończynę dolną; utrzymuje się w życiu dorosłym [5, 10–14].

U opisywanego niemowlęcia przebieg zmian pokrywa się z przedstawioną charakterystyką. Jako pierwsze po urodzeniu wystąpiło stadium pęcherzowe, o typowej lokalizacji na tułowiu i kończynach. Następnie w 4. miesiącu życia stwierdzono zmiany stadium brodawkowego obejmujące kończynę, co jest również bardzo charakterystyczne z uwagi na wiek pacjenta. Stadium hiperpigmentacyjne zaobserwowano na tułowiu i kończynach, ostatniej fazy zmian hipopigmentacyjnych nie stwierdzono.

Współistniejące wady najczęściej dotyczą zębów (ok. 54–80% pacjentów). Są to głównie anomalie kształtu, braki zębów stałych, a także opóźnione wyrzynanie. Wady te mogą wpłynąć na zaburzony rozwój twarzy, mowy oraz obniżenie samooceny u dziecka [5, 6, 9, 15, 16]. Zaburzenia narządu wzroku występują rzadziej (ok. 20–35% pacjentów), jednak mogą one mieć poważne konsekwencje kliniczne i są często skojarzone z defektami neurologicznymi. Patologie oczne to między innymi: zez, zaćma, atrofia nerwu wzrokowego, zmiany naczyniowe siatkówki, zapalenie naczyń, odwarstwienie siatkówki. Zmiany te mogą niekiedy prowadzić do ślepoty, dlatego niezwykle ważne jest wczesne i częste monitorowanie pacjentów przez okulistę. Uważa się, że badania powinny być wykonywane co 3 miesiące

w ciągu pierwszego roku, następnie 2 razy do roku, a po ukończeniu 3 lat raz w roku [5, 17]. Wady ośrodkowego układu nerwowego występują u około 30% pacjentów, najczęściej jest to padaczka, upośledzenie ruchowe, niedowład spastyczny, upośledzenie umysłowe, mikrocefalia [5, 18]. Inne opisywane zmiany mogą dotyczyć włosów — łysienie, paznokci, gruczołów piersiowych, kości — rozszczep kręgosłupa, deformacje czaszki, zaburzenia wzrostu, skolioza.

Bardzo charakterystyczną cechą, często występującą w zespole nietrzymania barwnika, jest leukocytoza z eozynofilią (aż do 79%) w badaniu morfologii krwi obwodowej, najczęściej w początkowych stadiach zmian skórnych [5, 13]. U opisywanego niemowlęcia po wykluczeniu innych przyczyn powyższe zmiany w morfologii krwi powiązane z rozpoznaniem IP.

Stawiając rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, można posiłkować się kryteriami według Landy i Donnai, które są podzielone na kryteria większe (spełnienie min. 1 jest konieczne) i mniejsze (pomocnicze, ich spełnienie nie jest konieczne) (tab. 1). Gdy wywiad rodzinny jest negatywny, do kryteriów większych należą typowe zmiany skórne, obecne we wszystkich stadiach. Jeśli wywiad jest pozytywny u krewnego I stopnia, do kryteriów większych należą dodatkowo anomalie zębów, choroby siatkówki, poronienia w wywiadzie [19]. Wskazane jest jednak wykonanie biopsji skóry oraz badania genetycznego w celu potwierdzenia choroby [5].

Zmiany skórne nie wymagają leczenia, z biegiem czasu ustępują samoistnie. Opisywane są przypadki wystąpienia nadkażeń bakteryjnych, które należy leczyć antybiotykami, jak to miało miejsce w przedstawionym przypadku. Jednak znacznie poważniejszy problem stanowią wady dotyczące innych układów i to ich wystąpienie warunkuje, jak ciężki będzie przebieg choroby [5, 11]. W opiece nad pacjentem niezbędna jest współpraca dermatologa, okulisty, neurologa oraz stomatologa.

Ze względu na charakterystyczny obraz zmian skórnych oraz fakt, iż często dermatologiczne objawy są pierwszymi oznakami choroby, bardzo ważne jest, aby lekarze potrafili rozpoznać ten zespół genetyczny. Dzięki temu możliwe jest wczesne wdrożenie opieki wielospecjalistycznej oraz monitorowanie innych narządów, których zaburzenia mogą prowadzić do poważnych konsekwencji klinicznych.

Opisywany przypadek dotyczy z dużym prawdopodobieństwem rodzinnej postaci zespołu IP. Planowane jest wykonanie badania genetycznego u krewnych niemowlęcia w linii żeńskiej w celu potwierdzenia charakteru mutacji.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z funduszu pracy statutowej UM w Łodzi 503/5--064-01/503-01

PIŚMIENNICTWO

- Fusco F, Paciolla M, Conte MI, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 93, doi: [10.1186/1750-1172-9-93](https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-93), indexed in Pubmed: [24961275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961275/).
- Shastri BS. Recent progress in the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Hum Genet.* 2000; 45(6): 323–326, doi: [10.1007/s100380070001](https://doi.org/10.1007/s100380070001), indexed in Pubmed: [11185738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11185738/).
- Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, et al. NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients. *J Dermatol.* 2013; 40(4): 272–276, doi: [10.1111/1346-8138.12091](https://doi.org/10.1111/1346-8138.12091), indexed in Pubmed: [23398170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23398170/).
- 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(19): 2171–2179, indexed in Pubmed: [11590134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590134/).
- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(2): 169–87; quiz 188, indexed in Pubmed: [12140463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140463/).
- Fusco F, Fimiani G, Tadini G, et al. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2): 264–267, doi: [10.1016/j.jaad.2006.09.019](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.019), indexed in Pubmed: [17224368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224368/).
- Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6): 523–527, doi: [10.1111/j.1525-1470.2006.00302.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00302.x), indexed in Pubmed: [17155991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17155991/).
- Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, et al. Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(2): 251–255, doi: [10.1016/j.jaad.2005.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.015), indexed in Pubmed: [16844507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844507/).
- Basarab T, Dunnill MG, Munn SE, et al. Incontinentia pigmenti: variable disease expression within an affected family. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11(2): 173–176, indexed in Pubmed: [9784048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9784048/).
- Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 2003; 139(9): 1163–1170, doi: [10.1001/archderm.139.9.1163](https://doi.org/10.1001/archderm.139.9.1163), indexed in Pubmed: [12975158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975158/).
- Rafatjoo R, Taghdisi Kashani A. Incontinentia Pigmenti; a Rare Multisystem Disorder: Case Report of a 10-Year-Old Girl. *J Dent (Shiraz).* 2016; 17(3): 233–237, indexed in Pubmed: [27602400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602400/).
- Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2005; 30(5): 474–480, doi: [10.1111/j.1365-2230.2005.01848.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01848.x).
- Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringham L, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(1): 26–36, doi: [10.1590/abd1806-4841.20142584](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142584), indexed in Pubmed: [24626645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24626645/).
- Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015; 46(6): 650–657, doi: [10.3928/23258160-20150610-09](https://doi.org/10.3928/23258160-20150610-09), indexed in Pubmed: [26114846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114846/).
- Minić S, Trpinac D, Gabriel H, et al. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(1): 1–8, doi: [10.1007/s00784-012-0721-5](https://doi.org/10.1007/s00784-012-0721-5), indexed in Pubmed: [22453515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453515/).
- Santa-Maria FD, Mariath LM, Poziomczyk CS, et al. Dental anomalies in 14 patients with IP: clinical and radiological analysis and review. *Clin Oral Investig.* 2017; 21(5): 1845–1852, doi: [10.1007/s00784-016-1977-y](https://doi.org/10.1007/s00784-016-1977-y), indexed in Pubmed: [27766487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766487/).
- O'Doherty M, McCreery K, Green AJ, et al. Incontinentia pigmenti—ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(1): 11–16, doi: [10.1136/bjo.2009.164434](https://doi.org/10.1136/bjo.2009.164434), indexed in Pubmed: [20829317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829317/).
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8(1): 25, doi: [10.1186/1750-1172-8-25](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-25).
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993; 30(1): 53–59, indexed in Pubmed: [8423608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8423608/).