

# Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndróm) – kazuistika

MUDr. Mariana Holobradá<sup>1</sup>, MUDr. Katarína Bernadičová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.<sup>1</sup>,  
MUDr. Dana Tomčíková, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Katarína Mojžišová<sup>3</sup>, MUDr. Gabriela Hrkčková<sup>4</sup>,  
RNDr. Martina Hikkelová, PhD.<sup>5</sup>, doc. MUDr. Tibor Danilla, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej oftalmológie LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>4</sup>2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>5</sup>Alpha Medical, s. r. o., Bratislava

Prezentujeme pacientku so vzácnym genetickým ochorením Incontinentia pigmenti. Diagnózu sme stanovili na základe klinických kožných prejavov, ktoré vznikli v prvých dňoch po narodení. Pre časté a závažné postihnutie očí a CNS je potrebné, aby deti s diagnózou Incontinentia pigmenti čo najskôr absolvovali očné a neurologické vyšetrenie. U našej pacientky nastali oftalmologické komplikácie, ale vo veku 6 rokov je jej zrak v norme. Genetické vyšetrenie odhalilo kauzálnu mutáciu – deléciu exónov 4-10 *IKBKG* génu. U matky bolo genetické vyšetrenie negatívne.

**Kľúčové slová:** Incontinentia pigmenti, klinické prejavy, genetika

## Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndróm) – case report

We report a girl with rare genetic disorder Incontinentia pigmenti. The diagnosis was based on clinical picture of skin lesions which appeared in first days after birth. Ophthalmological and neurological examination should always be done as soon as possible, because severe impairment of eyes and CNS is frequent. In our case ophthalmologic complications appeared, but at the age of 6 years her vision is not affected. Genetic examination revealed causal mutation - deletion of exons 4-10 of *IKBKG* gene. Genetic test in mother was negative.

**Key words:** Incontinentia pigmenti, clinical features, genetics

### Prehľad o ochorení

Incontinentia pigmenti (IP) je dominantne dedičné ochorenie viazané na X chromozóm, pri ktorom sú primárne postihnuté štruktúry pochádzajúce z neuroektodermu. Príčinou IP je mutácia génu *IKBKG* (Inhibitor Kappa B-cells Kinase Gamma), v minulosti označovaného ako *NEMO* gén (NF-kappaB Essential MOdulator), ktorý sa nachádza v lokuse Xq28 (1). V 80 % prípadov vznikne mutácia *de novo* a asi u 60 – 80 % pacientov sa zistí delécia exónov 4-10 génu *IKBKG* (1, 2, 3). Nová mutácia má dvakrát častejší otcovský než materský pôvod. Proteín *IKBKG* génu je dôležitý v aktivácii transkripčného nukleárneho faktora – kappa B (NF-kB). V koži sa NF-kB podieľa na ochrane buniek proti apoptóze a na raste buniek (4). Dôležitým spúšťačom apoptózy buniek s IP mutáciou je TNF (Tumor Necrosis Factor) (1).

Ochorenie je vzácné (MIM 308300, ORPHA 464), odhadovaná prevalencia pri narodení je v Európe 0,7/100 000 novorodencov (5).

U mužov (karyotyp 46, XY) je mutácia spravidla letálna *in utero*. Chlapčenský plod zvyčajne zomiera na konci prvého trimestra.

Ak sa narodí chlapec s IP, ide buď o somatický mozaicizmus, hypomorfné alely mutovaného génu alebo má Klinefelterov syndróm (karyotyp 47, XXY) (6, 7).

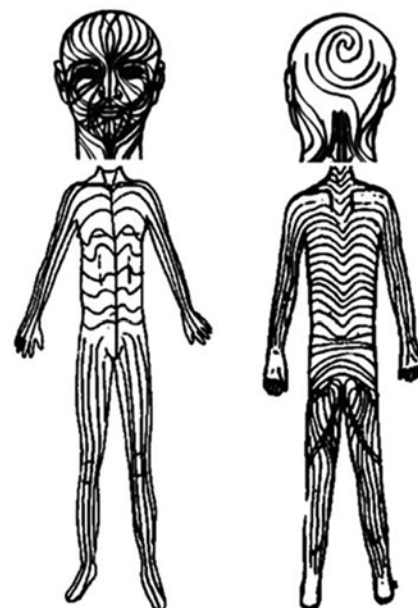
Ženské pohlavie (karyotyp 46, XX) prežíva mutáciu vďaka tzv. lyonizácii. Lyonizácia je všeobecne akceptovaná hypotéza, ktorá hovorí, že u ženského embrya je v skorom vývojovom štádiu jeden z X chromozómov, otcovský alebo materský, inaktívovaný. Výber je udržiavaný vo všetkých následných dcérskych bunkách, takže v organizme sú dva odlišné bunkové klony. Jedna línia buniek, klon, obsahuje materský a druhá otcovský X chromozóm. Názov lyonizácia je na počesť anglickej genetičky Mary Lyonovej (1925 – 2014), ktorá je autorkou hypotézy (8). Pri IP však inaktivácia nie je náhodná, čo takisto zohráva úlohu v patogenéze IP (3, 4).

Na koži sa IP manifestuje v Blaschkových líniách, o ktorých sa predpokladá, že predstavujú migračnú cestu ektodermálnych buniek počas embryonálneho vývoja (obrázok 1) (9, 10).

IP má na koži štyri štádiá (zápalové s vezikulami, verukózne, štádium pigmentácie a štádium hypopigmentácie).

Dermatol. prax, 2016, 10(3): 116–118

**Obrázok 1.** Blaschkove línie. Alfred Blaschko nakreslil línie v roku 1901. Rudolf Happle dokreslil línie na hlave v roku 2001 (10)



Prvé štádium, zápalové s vezikulami, sa začína v prvých dňoch života, v 90 % do 2. týždňa života (11). Lokalizované je najmä na končatinách. V tomto štádiu sa normálne bunky snažia elimi-

novat klon buniek s mutáciou. Eliminácia však nie je vždy úplná, a tak prejavy prvého štádia sa môžu v menšej miere zopakovať aj neskôr, napríklad po očkovaní (12, 13). Počas prvého štádia je u 88 % pacientov v periférnej krvi eozinofília. V intraepidermálnych pľuzgieroch histologického preparátu sú eozinofily prítomné vždy (11, 14). Predpokladá sa, že eozinofília je spôsobená eotaxínom – chemokínom, ktorý sa exprimuje v epidermálnych bunkách prvého štádia IP (15). Pľuzgiere a zápal môžu viesť chybné k diagnóze bakteriálnej alebo herpetickej infekcie (16).

Ďalej nasleduje verukózne štádium, začínajúce sa počas prvých dvoch mesiacov života a ustupujúce v priebehu pol roka, štádium pigmentácie a štádium hypopigmentácie. Štvrté štádium sa manifestuje u 30 % pacientov, pričom 75 % z nich má atrofiu hypopigmentovaných lézií. Hypopigmentované línie môžu pretrvávajúť aj v dospelosti (11).

Jednotlivé štádiá sa môžu vzájomne prelínať alebo môžu aj chýbať. Prvé dve štádiá sú však prítomné takmer vždy (92 %, resp. 80 %) (11).

Názov Incontinentia pigmenti je odvodený z histologického obrazu dislokácie (incontinentie) melanínu z bazálnych buniek epidermy do hornej dermy v záverečnom štádiu kožných prejavov ochorenia (17). Alopeciu má 20 % – 28 % pacientov, najčastejšie miernu a nepovšimnutú, ako dôsledok zničenia pilosebaceózne jednotky v miestach po pľuzgieroch alebo verukózných prejavoch. Alopecia sa môže vyskytnúť v kapilícii, ale i na trupe a končatinách (11, 14). U 8,7 % – 10 % pacientov je nález onychodystrofie, viac na rukách ako na nohách (11, 14).

Liečba kožných prejavov je symptomatická. Hlavným cieľom v prvom štádiu je prevencia sekundárnej bakteriálnej infekcie kožných lézií (7, 16, 18).

Časté sú očné a neurologické postihnutia, ktoré určujú závažnosť IP. Vyšetrenia a kontroly sú dôležité hneď po narodení a následne v prvých mesiacoch a rokoch života.

Očná manifestácia je v 20 % – 77 %. Najtypickejšou abnormalitou, ktorá sa vyskytuje u 8 % – 23 % pacientov, je fibroblastické odchlípenie sietnice, ktoré môže viesť až k slepote. Proces sa začína ischemickou vaskulopatiou, nasleduje reaktívna neovaskularizácia, fibrovaskulárne jazvenie a trakčné, fibroblastické odchlípenie sietnice. Možné non retinálne postihnutia pri IP sú nystagmus, strabizmus, mikroftalmia, ptóza, modrá skléra, pigmentácie spojovky, rohovkové zmeny, katarakta, atrofia optického nervu, hemorágie sklovca a myopia (11, 19, 20).

Neurologické príznaky sa manifestujú u jednej tretiny pacientov s IP. Patogenéza postihnutia CNS je stále neznáma. Predpokladá sa, že by mohlo

ísť o vývojový zápalový mechanizmus, okluzívny fenomén malých ciev alebo oboje. Najčastejším prejavom sú epileptické záchvaty (77 %). Môžeme pozorovať aj oneskorený psychomotorický vývoj, mentálnu retardáciu, spastickú hemiplégiu, spastickú parézu a cerebellárnu ataxiu. Zobrazovacie metódy môžu odhaliť cerebrálnu atrofiu, hemoragickú nekrózu, porencefaliu, zväčšenie laterálnych komôr, hypopláziu corpus callosum, leukodystrofiu a encefalokelu. Rádiologické zobrazovacie metódy (CT, MRI) sa uskutočňujú pri pozitívnom klinickom neurologickom náleze, vaskulárnej retinopatii alebo zistení oboch. Vaskulárna retinopatia je predurčujúcim rizikovým faktorom na mozgové postihnutie (11, 21).

Medzi najčastejšie dentálne anomálie patria zmeny v tvare, znížený počet a oneskorený rast zubov. Dentálne anomálie sa dajú určiť po prvom roku života a vyskytujú sa približne u polovice pacientov (11, 14).

Okrem neuroektodermálnych zmien boli pri IP publikované aj iné postihnutia, napr. pulmonálna arteriálna hypertenzia (22).

### Kazuistika

Predstavujeme prípad dievčatka, u ktorého sa na druhý deň po pôrode začal výsev pľuzgierov až búl s napätým krytom a žltko skaleným obsahom na erytematóznom podklade. Teplotu nemala. Rodičia a o štyri roky starší brat boli zdraví.

Dieťa sa narodilo z druhej gravidity, matka mala v prvom trimestri gravidity herpes v ústach, v 38. týždni gravidity pre angínu užívala penicilín. Pôrod bol v 41. týždni gravidity, hlavičkou, dieťa vážilo 2 850 g, APGAR skóre 10/10, popôrodná adaptácia dobrá, bez ikteru, afebrilné.

Od 12. dňa života dieťa hospitalizované na detskom oddelení. Pri vyšetreniach CRP negatívne, FW: 5/10, Le:  $21,39 \times 10^9/l$ , abs. počet Eo:  $3,26 \times 10^9/l$ , sérologické vyšetrenie na HSV, VZV, EBV, CMV IgM a IgG bolo negatívne, na rubeolu IgM negatívne, IgG slabo pozitívne, HbsAg a HCV negatívne, biochemické vyšetrenie v norme, až na zvýšené AST: 2,14 ukatal/l a ALT: 2,86 ukatal/l, USG brucha v norme, moč chem. + sed. a kultivačne: negatívny, TT: negatívny, TN: masívne *Staphylococcus aureus*, v TL z postihnutej kože bola nepatogénna bakteriálna flóra, TL (PCR) na HSV a VZV negatívny. V celkovej liečbe antibiotiká, virostatiká, vitamínoterapia a antihistaminikum, lokálne dezinfekčný kúpeľ a antibiotická masť.

Na Detskej dermatovenerologickej klinike LF UK a DFNSP v Bratislave sme dieťa vyšetřili po prvýkrát v 3. týždni života. Maximum pľuzgierov malo na končatinách. Najväčšie pľuzgiere boli skalené, okolie erytematózne, zapálené. Prejavy

**Obrázok 2.** Prvé štádium IP: zápalové s vezikulami



**Obrázok 3.** Prvé štádium IP: zápalové s vezikulami



**Obrázok 4.** Prvé štádium IP: zápalové s vezikulami



boli usporiadané v pruhoch (obrázok 2, 3, 4). Na trupe a brade bol len mierny nález. Zápalové ukazovatele zostali nízke, eozinofilné leukocyty v periférnej krvi vysoké: absolútny počet eozinofilov:  $8,68 \times 10^9/l$ , v diff KO Eo 31,7 %. V liečbe kožných prejavov sme aplikovali lokálne dezinfekčné, antibiotické a protizápalové prípravky.

V 3. mesiaci života nastal prechod do verukózneho štádia (obrázok 5), v 1. roku postihnuté oblasti spigmentovali (obrázok 6). Vo veku 6 rokov má hypopigmentáciu a ľahkú atrofiu kože na ľavom predkolení (obrázok 7), inak je bez zjavných kožných zmien. Prvý zub pacientke narástol v 1. roku, vo veku 6 rokov má 10 zubov. Neurologické vyšetrenie a USG mozgu bolo v norme.

Očné vyšetrenie po narodení: Retinopathia fundi, atypie ciev o.dx., Hemorragiones intra et preretinales o.dx., Hypopigmentatio fundi o.u. Na očnom je priebežne sledovaná s dg. Hypopigmentatio fundi o.u.

**Obrázok 5.** Druhé štádium IP: verukózne**Obrázok 7.** Štvrté štádium IP: štádium hypopigmentácie a ľahkej atrofie kože

Genetické vyšetrenie pacientky potvrdilo diagnózu IP. Identifikovaná bola delécia exónov 4-10 génu *IKBKG*. Mutácia vznikla *de novo*, keďže u matky bol nález mutácie negatívny.

## Záver

Ochorenie je veľmi zriedkavé. Až na výnimky IP postihuje dievčatá. Kožné prejavy sú dôležité pre diagnostiku IP, závažnosť ochorenia však určuje neurologické a očné postihnutie. V súčasnosti je už dostupné genetické vyšetrenie aj s možnosťou genetického poradenstva.

**Obrázok 6.** Tretie štádium IP: štádium pigmentácie

## Literatúra

1. The International Incontinentia Pigmenti Consortium. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappa-B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature*. 2000;405:466–472.
2. 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;40:272–276.
3. 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;13:1763–1773.
4. Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, et al. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in incontinentia pigmenti type 2. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1777–1783.
5. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – March 2016 – Number. Dostupné na: <[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)>.
6. Minić S, Novotny GE, Medenica L, et al. Two male patients with incontinentia pigmenti. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67:183–186.
7. Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, et al. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:492–495.
8. Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet*. 1998;80:133–137.
9. Happle R, Fuhrmann-Rieger A, Fuhrmann W. Wie verlaufen die Blaschko-Linien am behaarten Kopf? *Hautarzt*. 1984;35:366–369.

10. Happle R. Mosaicism in Human Skin. Springer. 2014, 229.
11. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical Study of 40 Cases of Incontinentia Pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139:1163–1170.
12. Dupati A, Egbers RG, Helfrich YR. A case of incontinentia pigmenti reactivation after 12-month immunizations. *JAAD Case Rep*. 2015;1:351–352.
13. Alikhan A, Lee AD, Swing D, et al. Vaccination as a probable cause of incontinentia pigmenti reactivation. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:62–64.
14. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2014;85:536–542.
15. Jean-Baptiste S, O'Toole EA, Chen M, Guitart J, et al. Expression of eotaxin, an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Immunol*. 2002;127:470–472.
16. Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringenti L, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol*. 2014;89:26–36.
17. Johnson BT, Honig PJ, Jaworsky. Pediatric Dermatopathology. Clinical and Pathologic Correlations. Butterworth-Heinemann, 1994, 334.
18. Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89:486–489.
19. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:348–353.
20. 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;95:11–16.
21. Aydin M, Hakan N, Demirel N, et al. Neurological involvement in incontinentia pigmenti. *Eur J Pediatr*. 2014;173:547.
22. Yasuda K, Minami N, Yoshikawa Y, et al. Fatal pulmonary arterial hypertension in an infant girl with incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 2016;58:394–396.

## MUDr. Mariana Holobradá

Detská dermatovenerologická klinika  
LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
[holobrada@hotmail.com](mailto:holobrada@hotmail.com)