

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES - HUCAM
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

RAQUEL GIACOMIN ALVES

**INCONTINÊNCIA PIGMENTAR EM RECÉM-NASCIDO
PREMATURO EXTREMO: RELATO DE CASO**

VITÓRIA

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES - HUCAM
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

RAQUEL GIACOMIN ALVES

INCONTINÊNCIA PIGMENTAR EM RECÉM-NASCIDO PREMATURO EXTREMO: RELATO DE CASO

Monografia de conclusão de curso apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM, como requisito parcial obrigatório para obtenção do certificado de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Adriana Amaral Dias

VITÓRIA

2016

RAQUEL GIACOMIN ALVES

INCONTINÊNCIA PIGMENTAR EM RECÉM-NASCIDO PREMATURO EXTREMO: RELATO DE CASO

Monografia de conclusão de curso apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM, como requisito parcial obrigatório para obtenção do certificado de especialista em Pediatria.

Aprovado em 16 de dezembro de 2016.

COMISSÃO EXAMINADORA

Dra. Adriana Amaral Dias
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM
Pediatra e Neonatologista
Preceptora do programa de residência médica em pediatria e
neonatologia
Orientador(a)

Dra. Andrea Lube Antunes de S. Thiago Pereira
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM
Pediatra e Neonatologista
Preceptora no programa de residência médica em pediatria e
neonatologia

Dra. Márcia Regina dos Anjos Brandão
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM
Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente
Mestre em Saúde Coletiva - UFES
Pediatra e Dermatologista

*"Eu posso não estar onde gostaria de estar, mas estou feliz
por saber que estou a caminho."
Joyce Meyer*

AGRADECIMENTOS

À Deus pelas oportunidades que me deu e por conduzir todos os meus passos.

Aos meus pais por todo amor, amparo e ensinamentos de vida. Por nunca me deixarem desistir.

À Dra. Andrea e Dra Adriana agradeço pela orientação, amizade e, acima de tudo, por serem exemplo como profissionais e estímulo para aprender cada dia mais.

Às minhas companheiras de residência pela amizade e por compartilharem todas as alegrias e angústias.

À Dra Christine Chambo meu agradecimento por se interessar e ceder seu tempo e conhecimento no acompanhamento deste caso.

À Dra Márcia Brandão agradeço por gentilmente aceitar participar da banca examinadora.

À todos os prematuros, pequenos gigantes, obrigada por despertar a vontade de ser e fazer o meu melhor.

RESUMO

A Incontinência Pigmentar é uma síndrome genética rara, dominante e ligada ao cromossomo X, que afeta principalmente recém nascidos do sexo feminino. Caracterizada por acometimento multissistêmico, envolve pele, olhos, dentes e sistema nervoso central; sendo os achados cutâneos são os mais comuns e notórios. Neste trabalho relatamos um caso diagnosticado em paciente recém nascido pré-termo extremo durante a internação na UTIN do HUCAM, enfatizando a importância do diagnóstico no contexto das doenças pediátricas com envolvimento dermatológico.

Palavras-chave: Incontinência Pigmentar, Síndrome de Bloch-Sulzberger, Prematuro.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------|---|
| CPAP | <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> |
| FiO ₂ | Fração Inspirada de Oxigênio |
| HUCAM | Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IP | Incontinência Pigmentar |
| IKBKG | Modulador Essencial de NF-kappa-B, previamente NEMO |
| MMSS | Membros Superiores |
| NEMO | Modulador Essencial de NF-kappa-B, atualmente IKBKG |
| NF-kappa-B | Fator Nuclear kappa B |
| RN | Recém-nascido |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SPP | Serviço de Prontuário do Paciente |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral-alfa |
| UTIN | Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal |

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--|----|
| 1 OBJETIVO | 9 |
| 2 INTRODUÇÃO | 10 |
| 3 METODOLOGIA | 12 |
| 3.1 TIPO DE ESTUDO | 12 |
| 3.2 LOCAL DO ESTUDO | 12 |
| 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA | 12 |
| 3.4 COLETA DE DADOS | 12 |
| 3.5 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA | 12 |
| 3.6 ASPECTOS ÉTICOS | 12 |
| 4 RELATO DE CASO | 13 |
| 5 REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 5.1 DEFINIÇÃO | 16 |
| 5.2 ETIOPATOGENIA | 16 |
| 5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | 17 |
| 5.3.1 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS | 17 |
| 5.3.2 MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS | 20 |
| 5.3.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS | 21 |
| 5.3.4 OUTRAS ALTERAÇÕES | 21 |
| 5.4 DIAGNÓSTICO | 22 |
| 6 DISCUSSÃO | 23 |
| REFERÊNCIAS | 25 |

1 OBJETIVO

Relatar um caso de incontinência pigmentar (IP) em um paciente nascido prematuro extremo na maternidade do HUCAM e que desenvolveu a doença durante a internação na UTIN. Revisar na literatura os aspectos mais relevantes desse tipo raro de desordem dermatológica de acometimento pediátrico, com objetivo de ampliar o conhecimento, considerando a importância do diagnóstico diferencial das doenças com envolvimento dermatológico no período neonatal.

2 INTRODUÇÃO

Incontinência pigmentar (IP) é uma doença multissistêmica rara, autossômica dominante e ligada ao cromossomo X que acomete principalmente o sexo feminino sendo tipicamente letal no sexo masculino (MCKUSICK, 2015). Sua prevalência estimada é de 0,7/100.000 pessoas com incidência de 0,0025% dos nascidos vivos. Apresenta alta penetrância genética, grande variabilidade na expressividade fenotípica e em cerca de 50% dos casos há história familiar positiva (RATH, 2016; SWINNEY, 2015; POZIOMCZYK, 2014).

A IP é conhecida também como Síndrome de Bloch-Sulzberger. O primeiro caso foi descrito por Garrod em 1906, uma criança com melanodermia e déficit neurocognitivo. No entanto Bloch em 1926, foi quem publicou um caso introduzindo o termo "incontinência pigmentar", e Sulzberger descreveu em 1928 um caso com outras associações e características que foram atribuídas a síndrome. Em 1985, Happel classificou os achados cutâneos e descreveu sua localização ao longo das linhas de Blaschko (PASCUAL-CASTROVIEJO, 2008).

Essa síndrome afeta tecidos ectodérmicos, como pele, olhos, dentes, ossos e sistema nervoso central; sendo a manifestação clínica mais comum e notória o acometimento dermatológico, que originou o nome dessa condição (MARQUES, 2014; POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015). Os achados cutâneos são indicadores da doença e freqüentemente aparecem e progridem numa seqüência cronológica dividida em quatro fases distintas, a saber: fase vesico-bolhosa, fase verrucosa, fase de hiperpigmentação e fase atrófica ou hipopigmentada (MINIC, 2014). Manifestam-se ao nascimento ou na primeira infância (RODRIGUES, 2011; SWINNEY, 2015).

Incontinência Pigmentar é um diagnóstico clínico-patológico e de exclusão. O diagnóstico é estabelecido através da combinação entre características físicas, biópsia de pele e história familiar positiva (KATAGUIRI, 2010; MINIC, 2014). Tipicamente é feito por reconhecimento visual da progressão da lesão de pele que quando identificada na primeira fase, frequentemente confunde-se com escabiose, varicela, herpes ou impetigo (WELCH, 2013).

Por ser uma síndrome de acometimento multissistêmico, outros achados são frequentes. Destacam-se as alterações dentárias, observadas em 80% dos casos e alterações neurológicas e oculares, aparecendo em cerca de 30% dos pacientes. Estas representam grande importância em termos de morbidade e perda funcional, além de pior prognóstico (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015).

Neste contexto e considerando a importância do diagnóstico diferencial das doenças pediátricas com envolvimento dermatológico, principalmente no período neonatal, relatamos um caso de IP diagnosticado na UTIN do HUCAM e fazemos uma revisão bibliográfica desta patologia.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo descritivo de relato de caso, com análise de prontuário médico e revisão bibliográfica.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi elaborado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), localizado na Avenida Marechal Campos, s/n, Bairro Maruípe, Vitória, ES.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Compõe o estudo um paciente nascido prematuro extremo na maternidade do HUCAM e que permaneceu internado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) por 67 dias. Durante a internação desenvolveu os sintomas e recebeu o diagnóstico clínico de Incontinência Pigmentar.

3.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita a partir de análise retrospectiva do prontuário. O prontuário arquivado foi resgatado através do Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) do HUCAM. Além dos dados contidos em prontuário, foram utilizadas fotografias clínicas autorizadas pelo representante legal do paciente.

3.5 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados SCIELO (<http://www.scielo.org>) e PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) com os descritores: Incontinência Pigmentar, Síndrome de Bloch-Sulzberger e Genodermatose. Considerou-se as publicações de relatos de caso, estudo de casos e artigos de revisão.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM, obedecendo todas as recomendações formais necessárias e seguindo as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Não houve risco para o paciente, por se tratar de um estudo de caráter apenas descritivo e sem intervenções clínicas.

4 RELATO DO CASO

Paciente Y.G.V., gemelar A, sexo feminino, pré-termo extremo e de muito baixo peso, de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica, parto vaginal por trabalho de parto prematuro devido corioamnionite materna. A idade gestacional era de 29 semanas e 1 dia, o Apgar foi de 8 no primeiro minuto e de 9 no quinto, não houve necessidade de reanimação, porém foi iniciado CPAP precoce em sala de parto devido desconforto respiratório. Antropometria ao nascer no percentil 50 da curva de Fenton (Fenton preterm growth chart-boys, 2006): Peso 1126 g, comprimento 38 cm e perímetro cefálico 26 cm.

A mãe era primigesta de 25 anos de idade, realizou pré-natal com 3 consultas e apresentou durante a gestação candidíase vaginal e amigdalite, tendo feito uso de itraconazol e amoxicilina para o tratamento, respectivamente. Sorologias maternas eram negativas para HIV, sífilis e hepatite B, com imunidade para rubéola e toxoplasmose. Recebeu corticoterapia antenatal 10 dias antes do nascimento devido presunção de trabalho de parto. A bolsa foi rota no ato e recebeu antibioticoterapia intraparto para profilaxia do Estreptococo do grupo B.

O gemelar B foi a óbito com 20 dias de vida, durante internação na UTIN, devido infecção viral seguido de pneumonia. Não haviam lesões características de IP no período.

O gemelar A manteve-se internado na UTIN por 67 dias e durante esta internação prolongada seus principais diagnósticos foram: prematuridade extrema, infecção primária da corrente sanguínea, síndrome do desconforto respiratório leve, retinopatia da prematuridade, incontinência pigmentar.

Na fase de crescimento, com 20 dias de vida e idade gestacional corrigida de 31 semanas e 6 dias, manifestou em região de genitália e face interna das coxas, lesões do tipo pápulas e pequenas vesículas eritematosas associadas a edema e leve descamação. Foi tratada como dermatite perineal irritativa primária da área de fraldas e associado cobertura para monilíase cutânea. Apresentou também lesões em região axilar de membros superiores (MMSS), com hipótese inicial de miliária. Não foram registradas imagens nestes episódios.

No 34^o dia de vida e idade gestacional corrigida de 34 semanas, foram notadas manchas hipercrômicas lineares e tortuosas, algumas confluentes, localizadas em face medial e posterior de coxas que se estendem até fossa poplítea bilateralmente. As lesões apresentavam coloração acinzentada, com certa atrofia, sem solução de continuidade. Outras lesões no mesmo padrão, porém em menor quantidade e com hiperemia e vesículas sobrepostas, localizavam-se em região anterior de tronco à direita, face medial de ante-braço e axila direitos.

Em alguns dias houve regressão da hiperemia e das vesículas, tornando-se então gradualmente acastanhadas ou acinzentadas (Figura 1). Neste momento foi interrogada a hipótese de IP e solicitado parecer do especialista para confirmação diagnóstica e acompanhamento.



Figura 1 Áreas de lesões cutâneas lineares hiperpigmentadas em axila (A), braço (B), tronco (C) e pernas (D)(E).

Na avaliação primária do dermatologista pediátrico foram aventadas as hipóteses de cutis marmorata teleangectásica congênita ou incontinência pigmentar. Com a evolução, as lesões se tornaram acastanhadas e hiperpigmentadas. A história familiar revelou mãe com lesões hiperpigmentadas e atróficas em tórax, abdome e membros, tornando compatível o diagnóstico de incontinência pigmentar. Devido ao fato de que o diagnóstico pode ser feito com segurança a partir das características clínicas e história familiar positiva, não foram realizados testes confirmatórios de mutação genética ou biópsia de pele, no momento.

Por se tratar de prematuro extremo já havia acompanhamento oftalmológico e neurológico rotineiro durante sua internação na UTIN. As ultra-sonografias transfontanela realizadas com 3 dias de vida e com 1 mês de vida bem como o exame clínico neurológico estavam dentro dos padrões de normalidade para o paciente. Os exames realizados pelo oftalmologista pediátrico para avaliação da retina demonstraram imaturidade nos primeiros exames e, com 60 dias de vida e idade gestacional corrigida de 37 semanas e 5 dias, identificou retinopatia da prematuridade (ROP): olho direito ROP estágio III em zona I e, olho esquerdo ROP estágio II em zona II. Houve necessidade de tratamento com fotocoagulação a laser bilateralmente.

Após a alta médica da UTIN manteve acompanhamento multiprofissional no ambulatório de seguimento follow-up, incluindo avaliação oftalmológica, odontológica e com dermatologista. Atualmente está com aproximadamente 1 ano e 6 meses de vida e não houve complicações extracutâneas características da doença, mas ainda apresenta episódios autolimitados de lesões vesiculares recorrentes (Figura 2).



Figura 2 Incontinência pigmentar - Lesões vesiculares e eritema característicos do estágio 1 e concomitante lesões hiperpigmentadas típicas do estágio 3.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 DEFINIÇÃO

Incontinência pigmentar é uma genodermatose multissistêmica rara, de herança dominante ligada ao X que acomete quase exclusivamente o sexo feminino. Apresenta um espectro clínico variável onde predominam os achados dermatológicos. Muitas vezes associam-se alterações oculares e dentárias, e em menor grau déficits neurológicos (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015; LANDY, DONNAI, 1993).

A nomenclatura incontinência pigmentar descreve a característica histológica principal da doença que é o depósito excessivo de melanina na camada basal da epiderme, como se os melanócitos estivessem incontinentes (LANDY, DONNAI, 1993).

5.2 ETIOPATOGENIA

Ocorre por mutação no gene IKBKG (Modulador essencial de NF-kappa-B), conhecido também como NEMO, localizado na região 28 do braço longo do cromossomo X (Xq28). Em 80% dos casos a mutação mais comum é um rearranjo genômico com deleção de parte do gene NEMO. Este gene atua em inúmeras vias de sinalização celular e é responsável pela transcrição de uma família complexa de proteínas reguladoras da resposta imune que atuam na prevenção da apoptose e hiperproliferação celular. Ao nível da pele, essa deleção resulta em não ativação do NF-kappa-B (Fator nuclear kappa B), responsável pela proteção contra a apoptose induzida pelo TNF-alfa (Fator de necrose tumoral-alfa), tornando as células e queratinócitos afetados altamente sensíveis aos sinais pro-apoptóticos e inflamatórios (RATH, 2016; MCKUSICK, 2015; SWINNEY, 2015; MINIC, 2014; POZIOMCZYK, 2014).

Há notadamente alta penetrância genética nesta doença hereditária ligada ao X e a história familiar é positiva em mais de 50% dos casos (RODRIGUES, 2011). Os fetos do sexo masculino acometidos normalmente não conseguem sobreviver e morrem intraútero, mas a presença de mosaicismo ou mutações menos deletérias no NEMO pode permitir que alguns homens sobrevivam. (YANG, 2014, KIM, 2006; RATH, 2016)

Existe uma expressão clínica muito variável da doença, mesmo dentro das famílias afetadas (SWINNEY, 2015). A maioria das mulheres acometidas que expressam o

cromossomo X mutado nas células as eliminam seletivamente próximo ao nascimento. Os sintomas então resultam das células com um gene NEMO defeituoso no tecido afetado, já que algumas células possuem um gene NEMO funcionalmente normal e outras não, explicando a variabilidade fenotípica (LANDY, DONNAI, 1993; SWINNEY, 2015; POZIOMCZYK, 2014).

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A apresentação clínica da síndrome é multissistêmica. Caracteriza-se por afetar órgãos e tecidos de origem embriológica ectodérmica e mesodérmica, incluindo alterações cutâneas e extracutâneas de espectro clínico variável. Há predominância dos achados dermatológicos, considerados indicadores da doença. (LANDY, DONNAI, 1993)

5.3.1 Manifestações dermatológicas

As lesões cutâneas na Incontinência pigmentar são os primeiros sinais observados e destacam-se como o achado mais comum e notável, representando consistente característica diagnóstica desta genodermatose (LANDY, DONNAI, 1993; KIM, 2006).

As primeiras manifestações são vistas normalmente no período neonatal e progridem numa seqüência cronológica. No RN, a apresentação se dá em qualquer uma das fases, pois o processo pode ter sido iniciado em útero. Em alguns casos pode surgir após um ano de vida e geralmente persistem até a idade adulta (WELCH, 2013). Classicamente, as lesões progridem através de 4 estágios evolutivos bem definidos, com duração variável e distribuição linear ao longo das linhas de Blaschko (Figura 3). A sobreposição ou ausência de alguma fase característica pode acontecer (MINIĆ, 2014).

Conforme proposto inicialmente por Landy e Donnai e atualizadas suas definições por Poziomczyk, Swinney e seus colaboradores em 2014 e 2015, estes estágios são:

Estágio 1: Fase inflamatória ou vesicular. Ocorre em aproximadamente 90% dos casos e aparece próximo ao nascimento, podendo persistir por meses. Caracteriza-se por eritema e lesões papulares com vesículas e bolhas espalhadas seguindo um padrão linear. Também podem aparecer pústulas. Apresenta-se frequentemente nas extremidades, membros inferiores e superiores, e no tronco.

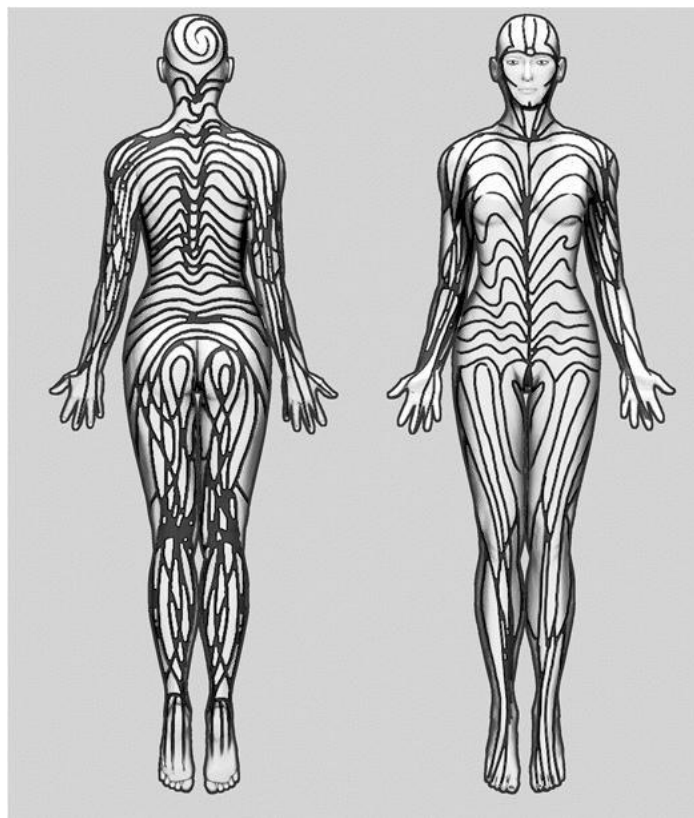


Figura 3 Linhas de Blascko - Linhas de desenvolvimento celular que representam a rota de migração das células embrionárias.

Estágio 2: Fase verrucosa. É caracterizada por pápulas verrucosas, placas e verrugas lineares que se desenvolvem principalmente em extremidades distais e mais raramente em tronco, cabeça e pescoço. Geralmente aparece após o primeiro estágio, entre duas a seis semanas de vida, mas sua localização pode ou não corresponder às lesões anteriores. Acomete 70% dos pacientes e desaparece totalmente por volta de seis meses de idade em 80% dos casos.

Estágio 3: Fase pigmentar ou hiperpigmentar. São as lesões clássicas da doença e consistem em faixas finas com disposição linear ou espiraladas e coloração acastanhada até azul-cinzenta. Esta fase está presente em 90-98% dos pacientes com IP. A distribuição mais comum também envolve tronco e extremidades, mas atingem ainda mamilos, axilas e virilhas frequentemente. Sua localização não se relaciona com as áreas acometidas anteriormente, sendo independentes do processo inflamatório. Em geral manifestam-se nos primeiros meses de vida, progridem no aumento da pigmentação e estabilizam por meses ou anos. Desaparecem lentamente então até a adolescência, mas em um terço dos pacientes persiste até idade adulta.

Estágio 4: Fase atrófica ou hipopigmentada. Definida por manchas claras ou estrias atróficas, dispostas irregularmente em faixas ou em espiral e com ausência de folículos pilosos. Ocorre eventual e tardiamente, acometendo entre 30% e 75% dos pacientes na adolescência ou idade adulta, podendo ser permanente. Principalmente vistas nos membros inferiores.

As alterações histopatológicas são características de cada estágio e têm valor no diagnóstico podendo ser avaliadas através da biópsia de pele. Na fase inflamatória as lesões vesiculares são infiltradas de eosinófilos e há grande quantidade de queratinócitos apoptóticos na epiderme. O estágio verrugoso mostra hiperplasia da epiderme, acantose, hiperqueratose e papilomatose. Há incontinência de pigmento da pele com depósito excessivo de melanina na terceira fase. Já na fase atrófica, são característicos a redução acentuada de melanina na camada basal e ausência de folículos pilosebáceos e de glândulas écrinas (LANDY, DONNAI, 1993; MINIC, 2014; POZIOMCZYK, 2014).

A associação de outras anomalias às alterações cutâneas pode ser ausente em até 80% dos pacientes (MARQUES, 2014). Quando aparecem, raramente estão isoladas. Pode-se apresentar alopecia, especialmente no vértice ou outros locais, relacionando-se com a localização de lesões verrucosas anteriores. Outras anormalidades capilares como fraqueza, opacidade e escassez de cabelo, cílios e sobrancelhas também são relatadas. Tardiamente aparecem anormalidades ungueais, envolvendo todas ou a maioria das unhas de mãos e pés (LANDY, DONNAI, 1993; POZIOMCZYK, 2014).

Na prática clínica, há dificuldade em separar as fases claramente com base na manifestação da pele (MINIC, 2014). Outras doenças com envolvimento dermatológico, principalmente infecciosos, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, bem como um dermatologista consultado para esclarecimento e acompanhamento das lesões (POLIAK, 2016).

Por se tratar de doença genética, não há tratamento específico. O que se preconiza é o tratamento dos sintomas, sempre descartando infecção, podendo-se fazer uso de corticosteróides tópicos durante a fase inflamatória das lesões cutâneas (POZIOMCZYK, 2014).

5.3.2 Manifestações oftalmológicas

Achados oftalmológicos não são tão comuns, atingem aproximadamente 30% dos pacientes, sendo menos comum ainda nos pacientes sem anormalidades neurológicas. Na maior parte das vezes o acometimento ocular não é grave, porém estas alterações podem ser debilitantes e por isso devem ser pesquisadas em todos os pacientes diagnosticados com a doença (SWINNEY, 2015).

As alterações na retina são a marca principal e o mais grave desfecho, podendo levar a perda de visão até cegueira em 7-20% dos casos (POZIOMCZYK, 2014). Semelhante à retinopatia da prematuridade há proliferação de novos vasos sangüíneos, exsudação e até hemorragia ou descolamento da retina. Essas alterações são decorrentes da resposta à isquemia, pigmentação e vaso-oclusão retinianas, levando aos eventos seguintes que ameaçam a visão. O processo pode ser auto-limitado e regredir a qualquer momento, deixando sequelas de graus variados, principalmente na acuidade visual (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015). Ocorre por volta do primeiro ano de vida até 2 anos de idade, tipicamente (MINIĆ, 2014).

Outras manifestações como catarata, estrabismo, miopia, nistagmo, ptose, microftalmia, pigmentação conjuntival, uveíte e atrofia de nervo óptico são relatadas e relacionadas a síndrome. São observadas mais tardiamente que as alterações retinianas, sendo frequentes ainda na primeira infância (KATAGUIRI, 2010; SWINNEY, 2015).

Apesar de não haver grande associação dos achados de pele com manifestações oculares, deve haver avaliação do oftalmologista desde o diagnóstico da IP e o acompanhamento oftalmológico de rotina mantido sequencialmente, pois a intervenção precoce evitará sequelas e perdas funcionais na visão (POZIOMCZYK, 2014).

5.3.3 Manifestações neurológicas

Manifestações do sistema nervoso central são complicações de considerável comorbidade, afetam até 30% dos pacientes e ocorrem desde o nascimento e primeiros anos de vida. Há correspondência entre a gravidade dos achados neurológicos e oftalmológicos, relacionando-os com pior prognóstico global a longo prazo (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015).

Os eventos vasculares isquêmicos são o motivo do desenvolvimento de alterações neurológicas, assim como no acometimento ocular. Essas anormalidades incluem epilepsia, atraso motor e cognitivo, paralisia espástica, microcefalia, encefalite e acidente vascular cerebral. A frequência relatada dessas alterações são: convulsões (60%), comprometimento motor (20-30%) e (40%) deficiência de aprendizagem (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015).

Diante das anormalidades que podem surgir, recomenda-se acompanhamento clínico e neurológico, bem como obtenção de imagens por ressonância magnética e eletroencefalograma, de todos os pacientes com IP (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015).

5.3.4 Outras alterações

Diversas anomalias adicionais podem ser encontradas nos pacientes acometidos por essa síndrome genética. Embora bem menos comuns são relatadas alterações dentárias (hipodontia, dentição retardada, formato anormal), deformidades bucal e do palato (fenda lábiopalatina, palato ogival), anomalias cardíacas, malformações ósseas (encurtamento de membros, escoliose, costelas supranumerárias, sindactilia), alterações de mama e mamilos. Eosinofilia (aumento de até 65%) em sangue periférico pode se apresentar principalmente durante o primeiro e segundo estágios de acometimento da pele (MINIĆ, 2014; POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015). A associação dessas anomalias extracutâneas pode ser explicada geneticamente como produto da mutação no gene IKBKG (MCKUSICK, 2015).

História de abortamentos repetidos de fetos masculinos são comuns em mulheres com IP, devendo ser investigado em mulheres com suspeição da patologia e realizado teste molecular quando disponível (LANDY, DONNAI, 1993; MINIĆ, 2014).

5.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é firmado com base em critérios clínicos. Em 1993, Landy e Donnai apresentaram esse conjunto de critérios e, no ano de 2014, Minić et al. sugeriram algumas alterações, como se segue:

1. Critérios principais (lesões de pele que ocorrem da infância até idade adulta):

Presença de estágios de lesão de pele típicos da IP, distribuídas linearmente ao longo das linhas de Blascko: estágio vesículo-bolhoso, estágio verrucoso, estágio hiperpigmentado e estágio hipopigmentado ou atrófico.

2. Critérios menores (evidências que dão suporte ao diagnóstico):

Anomalias dentárias; oftalmológicas (principalmente na retina); alterações do SNC; outras anormalidades dermatológicas (alopécia, anomalias de cabelo, cílios ou sobrancelhas e alterações nas unhas); anomalias de palato; anomalias de mama e mamilos; abortos múltiplos do sexo masculino; achados histopatológicos típicos nas lesões de pele.

Os critérios acima devem ser aplicados em paciente afetado com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau, do sexo feminino, que tenha o diagnóstico de IP ou apresente lesões típicas. Se existe esse parente, apenas um critério principal fecha o diagnóstico de IP, ou dois menores. Caso não haja parente afetado e não esteja disponível estudo genético, necessita-se que um critério maior e dois ou mais critérios menores estejam presentes para o diagnóstico (LANDY, DONNAI, 1993; MINÍĆ, 2014).

Numerosas doenças com acometimento dermatológico, dependendo da fase em que se encontram as lesões, podem ser consideradas para o diagnóstico diferencial. Incluem infecção bacteriana (impetigo), epidermólise bolhosa, pênfigo, herpes simples, varicela, herpes zoster, verruga vulgar, molusco contagioso. Outras doenças mais raras também devem ser lembradas: hipomelanose de Ito, síndrome de Naegeli, mosaicismos pigmentar e diferentes tipos de displasia ectodérmica (POZIOMCZYK, 2014; SWINNEY, 2015). Quando não há acometimento cutâneo ou as manifestações são frustas e não há relato de parente próximo acometido, o diagnóstico diferencial é bastante difícil (MINÍĆ, 2014). A pesquisa das mutações no gene NEMO/IKBKG tem alta relevância para o diagnóstico de IP, estando presentes em até 80% dos pacientes. Sua identificação seria útil para o diagnóstico nos casos com manifestações leves e principalmente para aconselhamento genético reprodutivo, por meio de teste molecular (MINÍĆ, 2014).

6 DISCUSSÃO

Nosso paciente apresentou com 20 dias de vida e idade gestacional corrigida de 31 semanas e 6 dias, quadro inicial que foi caracterizado como uma dermatite da área de fraldas associado a candidíase cutânea. Posteriormente apresentou lesões vesiculares em axilas e MMSS recebendo diagnóstico inicial de miliária. Não podemos descartar que esses episódios possam ter sido a primeira manifestação da IP, pois assemelham-se com o estágio 1 da doença. Posteriormente, com 34 dias de vida e 34 semanas de idade gestacional corrigida, apresentou o principal critério para o diagnóstico, que foi o aparecimento de lesões cutâneas lineares hiperpigmentadas em extremidades, características do estágio 3, as quais persistem até a última avaliação de seguimento (1º semestre de 2016). Em nosso paciente não foram observadas todas as fases de acometimento cutâneo e durante investigação identificamos na mãe as lesões características da fase atrófica.

Como critério menor podemos incluir as alterações oftalmológicas, que foram atribuídas à ROP, mas que também podem ser devido a IP (POZIOMCZYK, 2014). Esse paciente apesar da prematuridade extrema não necessitou de grande período de suporte ventilatório, utilizando FiO₂ máxima de 30% e permanecendo apenas 11 dias em VNI. Também não houve transfusão sangüínea ou hemorragia peri-intraventricular (HPIV), sendo todos USTF normais durante a internação. Estes seriam os principais fatores de risco para ROP neste caso.

Infelizmente, não foi possível a realização de teste genético molecular ou cromossômico, por falta de disponibilidade em nosso serviço. Estas técnicas não são obrigatórias para o diagnóstico, mas tornam-se importantes durante a idade fértil do nosso paciente e aconselhamento genético reprodutivo (SWINNEY, 2015).

No estudo deste caso, vimos o acometimento de uma genodermatose rara desenvolvendo-se em um paciente nascido prematuro extremo. Há imensa dificuldade para o diagnóstico com base nas lesões de pele, pois o acometimento cutâneo pode ser variável, leve e até confundido com várias outras doenças. As doenças infecciosas são as que mais preocupam no período neonatal, principalmente neste caso de prematuridade, baixo peso e internação prolongada em UTIN, dada sua elevada morbimortalidade. Salientamos a dificuldade do diagnóstico de IP nesta fase e a importância do diagnóstico diferencial com doenças infecciosas, além de instituição de tratamento precoce até que o diagnóstico definitivo seja feito. Deve-se considera IP após afastar as causas infecciosas.

Embora as lesões cutâneas sejam o sintoma mais comum e notado pelos pais e médicos que acompanham esses pacientes, deve-se sempre ter em mente que há possibilidade de acometimento extra-cutâneo e que as anormalidades oftalmológicas e neurológicas, principalmente, podem gerar morbidades significativas. Por esse motivo deve haver acompanhamento a longo prazo de especialistas como pediatra, dermatologista, oftalmologista e neurologista, nos pacientes com IP. Outras anormalidades apresentadas relacionam-se com o desenvolvimento da fala, linguagem, audição e deglutição, devendo ter seguimento adequado também nessas áreas, evitando as complicações e melhorando a qualidade de vida dos portadores da doença (REIS, 2015). Em nosso caso, pela prematuridade, essa garantia de vigilância e intervenção precoce multidisciplinar tem sido realizada através do acompanhamento follow-up ambulatorial do HUCAM.

REFERÊNCIAS

- KATAGUIRI, Paula et al. **Manifestações clínicas e desafios diagnósticos na síndrome de incontinentia pigmenti**. Rev Bras Oftalmol, v. 69, n. 6, p. 395-9, 2010.
- KIM, Beom Joon et al. **Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases**. Journal of Korean medical science, v. 21, n. 3, p. 474-477, 2006.
- LANDY, S. J.; DONNAI, D. **Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)**. Journal of medical genetics, v. 30, n. 1, p. 53, 1993.
- MARQUES, Gabriela Franco; TONELLO, Claudio Sampieri; SOUSA, Juliana Martins Prazeres. **Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis**. Anais brasileiros de dermatologia, v. 89, n. 3, p. 486-489, 2014.
- MCKUSICK, Vitor A. et al. **Incontinentia Pigmenti; IP**. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man, 1986 [atualizado em março, 2015]. Disponível em <<http://www.omim.org/entry/308300>>
- MINIĆ, S.; TRPINAC, D.; OBRADOVIĆ, M. **Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update**. Clinical Genetics, v. 85, n. 6, p. 536-542, 2014.
- POLIAK, Nina; LE, Alexandre; RAINEY, Anthony. **Reticulated, Hyperchromic Rash in a Striated Pattern Mimicking Atopic Dermatitis and Fungal Infection in a 2-Month-Old Female: A Case of Incontinentia Pigmenti**. Case reports in pediatrics, v. 2016, 2016.
- POZIOMCZYK, Claudia Schermann et al. **Incontinentia pigmenti**. An. Bras. Dermatol., v. 89, n. 1, p. 26-36, 2014.
- RATH, Ana et al. **Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos**. Relatórios Orphanet, n. 2, p. 10, 2016. Disponível em <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Prevalencia_das_doencas_raras_por_prevalencia_decrescente_ou_casos.pdf>
- REIS, Leyce Rosa dos et al. **Alterações estomatognáticas e de fala são comuns entre crianças com incontinência pigmentar**. Audiology-Communication Research, v. 20, n. 1, p. 62-68, 2015.
- RODRIGUES, Vera et al. **Incontinentia pigmenti in the neonatal period**. BMJ case reports, v. 2011, p. bcr0120113708, 2011.
- PASCUAL-CASTROVIEJO Ignacio; RUGGIERI Martino. **Incontinentia Pigmenti**. In: RUGGIERI Martino, PASCUAL CASTROVIEJO Ignacio, DI ROCCO Concezio, editors. Neurocutaneous Disorders. Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes. Spring Wien New York, p. 391-404, 2008.
- SWINNEY, Christian C.; HAN, Dennis P.; KARTH, Peter A. **Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update**. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, v. 46, n. 6, p. 650-657, 2015.

WELCH, Julie L. et al. **Pediatric rash: Dermatologic manifestations of incontinentia pigmenti.** Journal of Emergency Medicine, v. 45, n. 2, p. e41-e43, 2013.

YANG, Yang et al. **Neonatal incontinentia pigmenti: Six cases and a literature review.** Experimental and therapeutic medicine, v. 8, n. 6, p. 1797-1806, 2014.