

Estudo de incontinência pigmentar (Síndrome de Bloch-Sulzberger); relato de caso

Incontinentia Pigmenti study (Bloch-Sulzberger Syndrome); case report

PAULA LOURES VALLE LIMA

Cirurgiã-dentista. Especialista em Odontopediatria. Mestranda em Biotecnologia e Genética na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

CARLOS MAGNO DA COSTA MARANDUBA

Doutor em Biotecnologia. Professor Adjunto do Departamento de Biologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

RESUMO

A Incontinência Pigmentar (IP), ou Síndrome de Bloch-Sulzberger, é uma síndrome rara, caracterizada por lesões cutâneas vesículo-bolhosas, verrucosas e pigmentadas, estando associadas a alterações de desenvolvimento dos olhos, peles, cabelos, sistemas nervoso central, músculo-esquelético e estomatognático. É uma doença genética de herança ligada ao cromossomo X dominante, atingindo quase que exclusivamente o gênero feminino, sendo frequentemente letal "in útero" para o gênero masculino. Este trabalho relata um caso clínico dessa síndrome em uma paciente de 13 anos, cujo diagnóstico foi estabelecido logo após o nascimento. O tratamento odontológico instituído foi multidisciplinar, envolvendo as especialidades de Odontopediatria, Ortodontia e Estomatologia. Os resultados terapêuticos obtidos até o momento foram satisfatórios e a paciente continuará ainda sendo observada periodicamente.

Unitermos: incontinência pigmentar, síndrome de Bloch-Sulzberger, agenesias dentárias, sexo feminino.

INTRODUÇÃO

A Incontinência Pigmentar (IP) é uma dermatose incomum que acomete preferencialmente o gênero feminino (SOUZA e BASTOS, 1990; VASCONCELOS, ALMEIDA e JANSON, 2003). Essa síndrome recebe vários sinônimos, como: doença de Bloch-Sulzberger, síndrome de Bloch-Sulzberger, doença de Bloch-Sulzberger-Siemens, dermatose pigmentada, doença de Asboe-Hansen e *Incontinentia Pigmenti familial* (GONZAGA *et al.*, 2005).

Clinicamente, a IP caracteriza-se por alterações vesiculares, verrucosas e lesões maculares pigmentadas na pele, correspondentes às linhas de Blaschko (HADJ-RABIA, *et al.*, 2003), além de acometimento ocular, do Sistema Nervoso Central (SNC), do esqueleto e nos dentes (LANDY e DONAI, 1993). Não há tratamento específico indicado. As manifestações cutâneas são reversíveis, mas as demais alterações são permanentes (SOUZA e BASTOS, 1990). Assim, o prognóstico depende das manifestações cutâneas (GONZAGA *et al.*, 2005).

Embora ainda não se conheça a prevalência exata dessa síndrome, existem aproximadamente 800 casos relatados no mundo da literatura (KIM *et al.*, 2006). Muitos têm sido descritos em indivíduos brancos, entretanto, essa síndrome tem sido encontrada com grande frequência em pessoas de outras raças (BERLIN, PALLER e CHAN, 2002; GONZAGA *et al.*, 2005). A ocorrência da IP em pacientes masculinos não é comum, sendo descritos até o presente um total de 28 casos. Destes, 11 foram diagnosticados por dermatologistas, sendo que seis pacientes apresentavam a síndrome de Klinefelter e nenhum histórico familiar (BERLIN, PALLER e CHAN, 2002).



FIGURA 1 – Aspecto clínico da paciente portadora de IP. Mancha extensa hiperpigmentada na região dorsal do lado esquerdo.



FIGURA 2 – Aspecto clínico intrabucal revelando retenção prolongada de decíduos, agenesias e dentes conóides.



FIGURA 3 – Aspecto clínico intrabucal superior revelando retenção prolongada de decíduos, agenesias e dentes conóides.

FIGURA 4 – Radiografia panorâmica inicial. Notam-se vários dentes permanentes retidos, retenção prolongada de alguns dentes decíduos e agenesias dentárias.

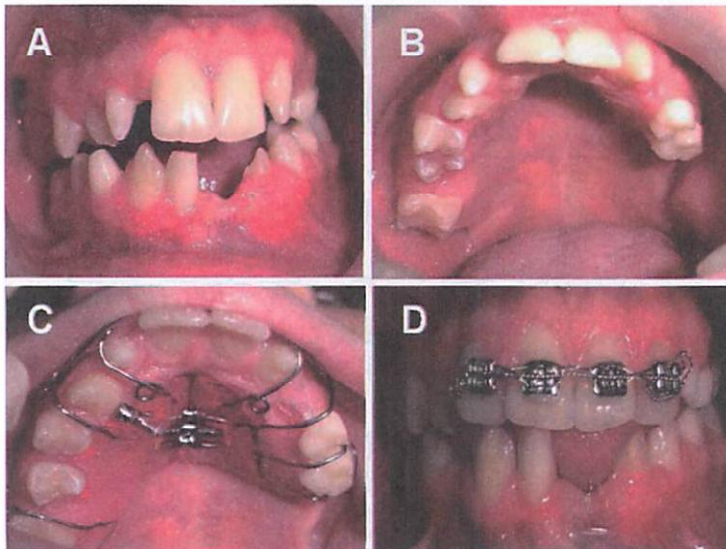
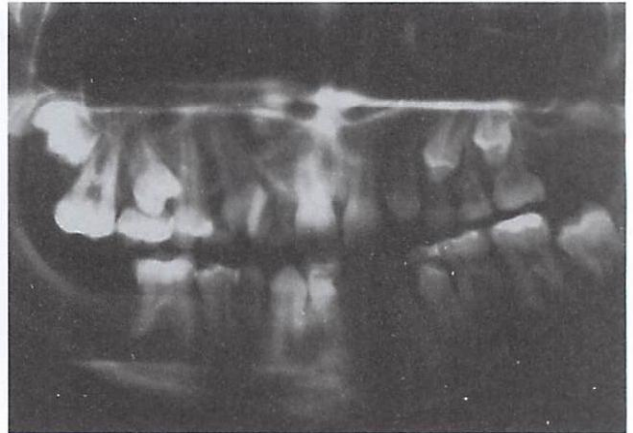


FIGURA 5 – Várias etapas do tratamento odontológico executadas: (A e B) – após a realização das exodontias dos decíduos; (C) – posterior instalação do aparelho ortodôntico removível superior; (D) – reconstrução coronária do dente 12 e do 23 e o aparelho ortodôntico fixo.

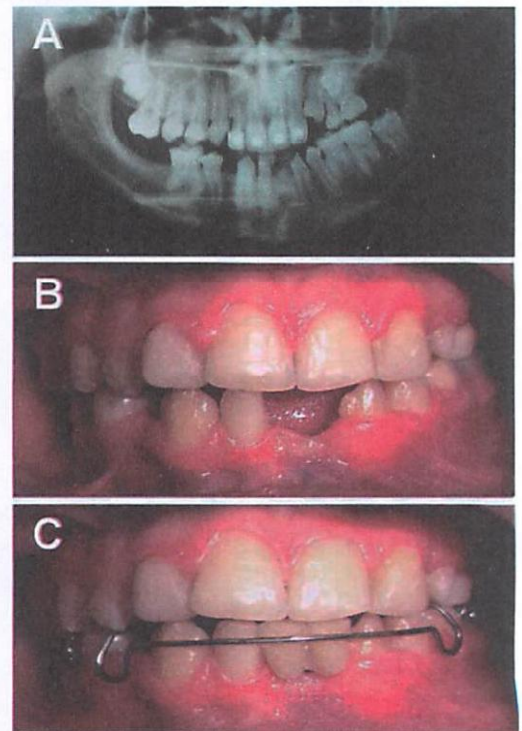


FIGURA 6 A – Radiografia panorâmica com o aparelho ortodôntico fixo ainda instalado; (B) aspecto clínico intrabucal antes e (C) após a colocação do mantenedor de espaço no arco inferior.

Com o aprimoramento dos marcadores moleculares foi possível determinar que o padrão da doença é herança ligada ao cromossomo X dominante, causada por mutações no gene *NEMO*, que está localizado no Xq28 (PRIOLO, 2009). O gene *NEMO* é composto por 10 exons que codifica uma proteína de 412 aminoácidos (YAMAOKA *et al.*, 1998), que regula a expressão de várias moléculas de adesão e supressão tumoral por meio da apoptose em resposta ao TNF-alfa, regulando a resposta imune e inflamatória (BERLIN, PALLER e CHAN, 2002; THAKUR *et al.*, 2011).

Diferentes mutações no gene *NEMO* têm também sido associadas a outras doenças ligadas ao cromossomo X, como a displasia ectodérmica hipodróica com deficiência imune e a displasia ectodérmica anidróica com imunodeficiência, osteoporose e linfodermia (LAMARTINE, 2003).

Em função do padrão de herança, essa síndrome acomete preferencialmente o gênero feminino (SOUZA e BASTOS, 1990; VASCONCELOS, ALMEIDA e JANSON, 2003), sendo geralmente letal no gênero masculino (15% dos casos) (SOUZA e BASTOS, 1990), em função deste ser hemizigoto e por isso ser tão severamente afetado, morrendo *in útero*. Já as mulheres apresentam o gene anormal em apenas um dos seus dois cromossomos X, sendo assim heterozigotas (GONZAGA *et al.*, 2005). Cerca de 95% dos casos relatados acometem as mulheres (BURNS *et al.*, 2004), representando uma incidência de aproximadamente 1:40.000 nascimentos (BUINAUSKIENE, BUINAUSKAITE e VALIUKEVICENE, 2005; GOODMAN e MACEY-DARE, 1999).

Este trabalho apresenta um caso clínico de Incontinência Pigmentar, abordando a importância do seu diagnóstico e o seu tratamento.

RELATO DO CASO

A paciente A.P.V., 13 anos de idade, gênero feminino, leucoderma, compareceu à Clínica de Odontopediatria da Universidade Federal de Alfenas (MG). O motivo da consulta foi para realização de tratamento odontológico de rotina. Durante a anamnese, a responsável pela paciente revelou que, após o nascimento, foram observadas lesões eritematosas acompanhadas de um intenso prurido nos braços e nas pernas. Aos três meses de idade, a paciente foi encaminhada para o Hospital das Clínicas da UFMG,

onde foi feita uma análise molecular por sequenciamento do DNA da paciente, o que permitiu diagnosticá-la com a Síndrome de Incontinência Pigmentar. As avaliações odontológicas revelaram problemas dentários, sendo a queixa principal a estética bucal. De acordo com relato da família, a paciente já tinha passado por vários profissionais que, por falta de informação ou desconhecimento da doença, tiveram receio da realização do tratamento. Ainda foi relatado que nenhum membro da família apresentava as manifestações clínicas da doença.

Aos seis meses de idade, a avaliação oftalmológica não revelou problemas de visão e, por meio de exames clínicos dermatológicos, não foram constatados problemas nas unhas e nos cabelos. O nível intelectual da paciente, avaliado de seis em seis meses, não denotou comprometimento do sistema nervoso central. Na avaliação clínica realizada no ato da consulta, foram evidenciadas efélides distribuídas por toda a face e na pele. Observou-se a presença de manchas hiperpigmentadas, acastanhadas, localizadas no braço, perna e região dorsal do lado esquerdo, sem a presença de pelos (FIG.1).

No exame clínico intraoral, observou-se uma dentição mista, com alguns dentes cariados. Notou-se também anomalia de forma do dente 13, que se apresentava pontiagudo, microdontia do dente 12 (conóide), má posição dentária, retenção prolongada de vários dentes decíduos e interposição lingual devido à agenesia de alguns dentes anteriores (FIG.2 e 3). No exame radiográfico constataram-se a agenesia dos dentes 22, 27, 26, 31, 32, 35, 41, 45, 46, 47 e a confirmação da retenção prolongada de alguns decíduos (FIG.4).

Foram realizadas as exodontias dos dentes 52, 53, 55, 63, 73, 83 e, posteriormente, confeccionou-se uma placa expansora na maxila com pino na região do dente 13, para a sua giroversão, sendo o pino e a placa ativados a 1/4 de volta por semana. Os dentes cariados (75, 65) foram restaurados, o dente 12 foi reconstituído, o dente 22 foi transformado no dente 23, utilizando-se resina fotopolimerizável da cor A2 e a coroa *Ableh* (FIG.5A, B e C).

Em seguida, foram instalados braquetes nos dentes 11, 12, 21, 23, para a diminuição dos diastemas presentes entre eles, utilizando-se o fio *twist-flex* e elástico em cadeia (FIG.5D). Após um mês os dentes já se localizavam na posição ideal, sendo então colocado um amarrilhado

para a estabilização desses dentes. Removeu-se a placa expansora após cinco meses para, finalmente, proceder-se à instalação de uma placa com dentes de estoque na região inferior, a qual ficará até o momento apropriado para a realização dos implantes osseointegrados (FIG. 6).

DISCUSSÃO

A Incontinência Pigmentar é uma genodermatose incomum que afeta principalmente pacientes do gênero feminino, sendo geralmente letal em pacientes do gênero masculino ainda durante a gestação. Apesar do nome dessa síndrome referir-se a algumas características histopatológicas na pele de indivíduos afetados, a IP não se limita às manifestações cutâneas. Pelo contrário, é considerada uma condição que afeta múltiplos sistemas de origem ectodérmica e mesodérmica, frequentemente acometendo dentes, olhos, sistema nervoso central, bem como outros órgãos (BERLIN, PALLER e CHAN, 2002).

As anormalidades que se desenvolvem no SNC incluem convulsão, retardo mental, hemiparesia e encefalopatias. Achados oculares são representados por anormalidades vasculares da retina, cataratas, uveíte e estrabismo. Outras alterações ectodérmicas podem envolver o cabelo (alopécia), unhas (distrofias variadas) e os dentes (agenesias e microdontias, dentes conóides e retenção prolongada dos decíduos associada a um retardo na erupção dos permanentes) (PACHECO *et al.*, 2006). Essas manifestações extradérmicas acometem de 50 a 80% dos casos e afetam predominantemente os tecidos derivados do neuroderma e da crista neural, incluindo alterações dentárias em 90% dos pacientes (HADJ-RABIA *et al.*, 2003). Estas compreendem uma tríade: 1) agenesias dentais; 2) dentes conóides ou a presença de cúpidos supranumerários nos dentes posteriores e 3) um retardo na erupção (GOODMAN e MACEY-DARE, 1999; MINIC NOVOTNY e TRPINAC, 2006). Tanto a dentição decídua quanto a permanente podem ser afetadas (DORUK, BICAKCI e BABACAN, 2003; YAMASHIRO, NAKAGAWA e TAKADA, 1998). Defeitos esqueléticos, como deformidades cranianas e fissura palatina, atingem 40% dos pacientes (HENNEL *et al.*, 2003).

No caso clínico aqui relatado, a paciente é do gênero feminino, não apresenta nenhum histórico familiar de IP e o diagnóstico histopatológico foi estabelecido logo

após o nascimento, quando as lesões apresentavam-se na fase aguda. Até o presente, a paciente vem sendo periodicamente acompanhada pelo serviço de Dermatologia e as lesões cutâneas atuais restringem-se à presença de manchas hiperpigmentadas localizadas na região dorsal e nos braços. Clinicamente, a paciente não apresenta alterações neurológicas e nenhum grau de retardo mental. Embora a paciente não relate alterações oculares importantes, ela será encaminhada para uma avaliação oftalmológica mais detalhada.

De acordo com Berlin, Paller e Chan (2002); e Pacheco *et al.* (2006), aproximadamente 90% dos casos de IP são causados por deleções genômicas no gene *NEMO*. Este gene produz uma proteína que é essencial para as células, e a presença de defeitos resulta em IP. O grande acometimento de pacientes do gênero feminino e a elevada frequência de abortos espontâneos de fetos masculinos de mães afetadas sugerem um padrão adquirido dominante ligado ao cromossomo X, com altas taxas de mortalidade em homens. Isso faz com que as mulheres sejam quase que exclusivamente afetadas (97%) e a frequência seja de 1: 40.000 mulheres afetadas (GOODMAN e MACEY-DARE, 1999).

Outro aspecto importante a ser destacado quando se pretende tratar um paciente com IP é a necessidade urgente de um diagnóstico precoce que permita a prevenção, a conservação dos dentes presentes e um cuidadoso monitoramento e planejamento terapêutico no que diz respeito ao desenvolvimento das dentições. Todos os pacientes com IP devem passar por uma avaliação odontológica até os dois anos de idade e, além disso, sua mãe e irmãos devem ser investigados quanto à presença de anomalias dentais (GOODMAN e MACEY-DARE, 1999).

O prognóstico da IP é dado pelo controle da evolução das anomalias associadas e, dentro destas, estão as neurológicas. A avaliação intracranial por ressonância magnética e outras técnicas têm sido ampliadas para avaliar e compreender melhor o fenômeno que ocorre nos pequenos vasos que, segundo alguns autores, são as causas dessas alterações do sistema nervoso. Esse melhor conhecimento parece aumentar as opções de tratamento dessa enfermidade (HENNEL *et al.*, 2003). É preciso destacar que, em crianças que apresentam essa síndrome, as agenesias e as alterações dentárias

podem prejudicar o seu relacionamento com o mundo. Por isso, é importante o tratamento odontológico bem realizado por meio de medidas preventivas, como a manutenção da dentição decídua o maior tempo possível e medidas educacionais para o paciente e para os familiares.

CONCLUSÃO

A descrição desse caso sobre Incontinência Pigmentar mostra a importância do cirurgião dentista, do clínico geral e de um especialista como agentes promotores de saúde nessa síndrome. Um índice elevado de anomalias dentais presentes na IP mostra como o cirurgião-dentista tem a grande responsabilidade em conhecer, orientar e tratar as alterações bucais de pessoas portadoras de doenças que são beneficiadas pelas ações desses profissionais de saúde. O tratamento odontológico para portadores de IP deve ser multidisciplinar, necessitando do envolvimento conjunto dos profissionais em Odontopediatria, Ortodontia, Prótese e Cirurgia Bucomaxilofacial. Só assim é possível restabelecer a forma e a função da boca, além de melhorar a confiança e a qualidade de vida dos portadores de IP.

ABSTRACT

Pigmentary Incontinence or Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare syndrome characterized by vesicle-bullous skin lesions, warty and pigmented, and is associated with developmental abnormalities of the eyes, skin, hair, and the central nervous system, musculoskeletal and stomatognathic. It is an inherited genetic disorder X-gen dominant linked, affecting almost exclusively females, frequently lethal "in utero" for males. This paper reports a case of this syndrome in a 13-year old patient, whose diagnosis was established early after birth. Multidisciplinary dental treatment was started, involving the following specialties: pediatric dentistry, orthodontic and dentistry. The therapeutic results actually obtained were satisfactory and the patient will be periodically monitored.

Keywords: pigmentary incontinence, Bloch-Sulzberger syndrome, tooth agenesis, females.

REFERÊNCIAS

01. BERLIN, A.L.; PALLER, A.S.; CHAN, L.S. Incontinentia pigmenti; a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.47, n.2, p.169-187, Aug. 2002.
02. BUINAUSKIENE, J.; BUINAUSKAITE, E.; VALIUKEVICENE, S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)*, v.41, n.6, p.496-499, 2005.
03. BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFFITHS, C. *Rook's textbook of dermatology*. 7.ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2004. p.14-73.
04. DORUK, C.; BICAKCI, A.A.; BABACAN, H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod.*, v.73, n.6, p.763-768, 2003.
05. GONZAGA, H.F.S.; LÉON, J.E.; JORGE, M.A.; CHAVES, M.D. Incontinência pigmentar; revisão da literatura. *JBIM*, v.89, n.1, p.45-50, julho 2005.
06. GOODMAN, J.R.; MACEY-DARE, L.V. Incontinentia pigmenti; seven cases with dental manifestations. *Int. J. Paediatr. Dent.*, v.9, n.4, p.293-297, Dec.1999.
07. HADJ-RABIA, S. *et al.* Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch. Dermatol.*, v.139, n.9, p.1163-1170, 2003.
08. HENNEL, S.J.; EKERT, P.G.; VOLPE, J.J.; INDER, T.E. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. *Pediatr. Neurol.*, v.29, p.148-150, 2003.
09. LAMARTINE, J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin. Exp. Dermatol.*, v.28, v.4, p.351-355, 2003.
10. LANDY, S.J.; DONNAI, D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J. Med. Genet.*, v.30, p.53-59, 1993.
11. KIM, B.J.; SHIN, H.S.; WON, C.H. *et al.* Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J. Korean Med. Sci.*, v.21, p.474-482, 2006.
12. MINIC, S.; NOVOTNY, G.E.; TRPINAC, D. *et al.* Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin. Oral Investig.*, v.10, n.4, p.343-347, 2006.
13. PACHECO, T.R.; LEWY, M.; COLLYER, J.C. *et al.* Incontinentia pigmenti in male patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.55, n.2, p.251-255, May 2006.
14. SOUZA, I.P.R.; BASTOS, E.C.M.L. Incontinentia pigmenti (síndrome de Bloch-Sulzberger); relato de caso clínico. *Rev. Bras. Odont.*, v.1507, n.1, p.30-34, jan./fev. 1990.
15. THAKUR, S. *et al.* Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients. *Indian J. Med. Res.*, v.133, n.4, p.442-445, 2011.
16. VASCONCELOS, M.H.F.; ALMEIDA R.R.; JANSON, G. Tratamento ortodôntico em paciente portadora de incontinência pigmentar; relato de caso. *Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Maxilar*, Maringá, v.8, n.1, p.105-110, jan./fev. 2003.
17. YAMASHIRO, T.; NAKAGAWA, K.; TAKADA, K. Orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti; a case report. *Angle Orthod.*, v.68, n.3, p.281-284, Jun. 1998.
18. YAMAOKA, S. *et al.* Complementation cloning of NEMO, a component of the IkappaB kinase complex essential for NF-kappaB activation. *Cell*, v.93, n.7, p.1231-1240, Jun. 1998.