

Anja Praprotnik Novak<sup>1\*</sup>, Aneta Soltirovska Šalamon<sup>2\*</sup>

## Spekter klinične slike novorojenčkov z inkontinenco pigmenta

### *Clinical Picture Spectrum of Newborns with Incontinentia Pigmenti*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, inkontinenca pigmenta, klinična slika, sledenje

**IZHODIŠČA.** Inkontinenca pigmenta je redka na kromosom X vezana dominantna dedna bolezen, ki se klinično izrazi s prizadetostjo kože, las, zob, nohtov in osrednjega živčnega sistema. V več kot 95 % se bolezen pojavi pri ženskah. Inkontinenca pigmenta je posledica mutacije v genu *IKBKG*, ki pomembno vpliva na preživetje celic, imunski in vnetni odziv. **METODE.** Klinični in nevrološki potek, vključno s podatki iz slikovne diagnostike osrednjega živčevja in izid šestih novorojenčkov z inkontinenco pigmenta, ki so bili od januarja 2002 do decembra 2017 bolnišnično zdravljeni na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, je bil retrospektivno pregledan. **REZULTATI.** Patognomonične kožne lezije so se pojavile pri vseh šestih deklicah v zgodnjem novorojenčkovem obdobju. Pri vseh šestih smo potrdili delecije eksonov 4–10 gena *IKBKG*. Nenormalna nevrološka simptomatika (od motenj hranjenja do epileptičnega statusa) se je pojavila pri štirih novorojenkah. Slikovna diagnostika osrednjega živčevja je pokazala patološke spremembe pri treh deklicah. Globalni razvojni zaostanek s trdovratno epilepsijo in žilnimi anomalijami na očeh je bil viden le pri eni deklici. Štiri deklice so imele hipoplastično zobovje. **ZAKLJUČKI.** Pregled kliničnih primerov otrok z inkontinenco pigmenta potrjuje, da je klinična slika deklic z inkontinenco pigmenta zelo raznolika. Glede na prizadetost številnih organskih sistemov bi bilo smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, in protokol sledenja bolnic z inkontinenco pigmenta.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, incontinentia pigmenti, clinical pictures, follow-up

**BACKGROUND.** Incontinentia pigmenti is a rare X-linked dominant genetic disorder that affects the skin, hair, teeth, nails and central nervous system. More than 95% of reported incontinentia cases occur in females. Incontinentia pigmenti is caused by loss-of-function mutations in the *IKBKG* gene, involved in cell survival, inflammation, and immunity. **METHODS.** The clinical and neurological course including neuroimaging and follow-up data of six newborn infants with incontinentia pigmenti who were admitted to the Department

\* Avtorici si delita prvo avtorstvo

<sup>1</sup> Anja Praprotnik Novak, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; ajnaajna@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; aneta.soltirovska@kclj.si

of Neonatology at University Children's Hospital Ljubljana from January 2002 to December 2017 were retrospectively reviewed. RESULTS. Pathognomonic skin lesions occurred in all six girls in the early newborn period. In all of them a recurrent exon 4–10 deletion in the *IKBKG* gene was confirmed. Abnormal neurological symptoms ranging from abnormal feeding pattern to epileptic status occurred in four newborns. Neuroimaging studies showed pathological changes in three girls. The global developmental delay with persistent epilepsy and vascular anomalies in the eyes was found in one girl. Four girls had hypoplastic teeth. CONCLUSIONS. An overview of case series with incontinentia pigmenti confirms that the clinical presentation is very diverse. Due to complex clinical presentation, it would be useful to design a workgroup composed of specific medical professions and design a diagnostic and follow-up protocol for female patients with incontinentia pigmenti.

## IZHODIŠČA

Inkontinenca pigmenta (IP) ali Bloch-Sulzbergerjev sindrom je redka na kromosom X vezana dominantna genodermatoza z ocenjeno pojavnostjo 0,7/100.000 rojstev (1). Bolezen je pri plodu moškega spola navadno smrtna in se konča s splavom ali mrtvorojenostjo. Izjemoma jo ugotavljamo pri moških s Klinefelterjevim sindromom (47, XXY) oz. kot posledico spontane mutacije – somatskega mozaicizma (normalni kariotip, 46, XY) (2, 3). Diagnozo v klinični praksi postavimo z uporabo razširjenih kliničnih meril Landyja in Donnaija ter dokazano mutacijo gena za zaviralec jedrnega dejavnika  $\kappa B$  kinazne podenote  $\gamma$  (angl. *inhibitor of nuclear factor  $\kappa B$  kinase subunit  $\gamma$* , *IKBKG*) (4, 5). IP je vrsta ektodermalne displazije, ki prizadane tkiva in organe, izvirajoče iz ektoderma in nevroektoderma. Klinično so največkrat prizadeti koža, lasišče (alopecija, krhki in lomljivi lasje), zobje (hipodontija, nepravilna oblika zob), nohti (distrofični nohti), osrednji živčni sistem (OŽS) in oči (6, 7). Patognomonične kožne spremembe, ki so prisotne ob rojstvu ali pa se v 90 % pojavijo v prvih dveh tednih po rojstvu, so dobro definirane in potekajo v štirih fazah (4–6):

- mehurji, ki potekajo linearno vzdolž Blaschkovih linij,
- verukozna faza,
- po trupu potekajoče hiperpigmentacije vzdolž Blaschkovih linij in

- atrofična faza oz. faza brazgotinjenja hipopigmentiranih sprememb, ki se lahko nadaljujejo v odraslo dobo.

Neovaskularizacija mrežnice lahko povzroči njen odstop in posledično slepoto (5). Prizadetost OŽS se pojavlja v 10–30 %, pri čemer so največkrat videne nepravilnosti cerebralna in cerebelarna atrofija, ishemične kapi, porencefalija, hemoragična nekroza, hidrocefalus, poškodba bazalnih ganglijev in bele možganovine, lezije v korpusu kalozumu, mikrogirija in polimikrogirija. Klinično se prizadetost OŽS pokaže z epileptičnimi napadi v obdobju novorojenčka ali v zgodnji otroški dobi; pridruženi so lahko slabša duševna razvitost in/ali zaostanek v celotnem razvoju (7–11).

Gen *IKBKG* (prej poznan kot gen za osnovni modulator jedrnega dejavnika  $\kappa B$  (angl. *nuclear factor- $\kappa B$  essential modulator*, *NEMO*)) je do sedaj edini znani gen, povezan z IP, lokaliziran na lokusu Xq28, ki kodira esencialni modulator jedrnega dejavnika  $\kappa B$  (angl. *nuclear factor  $\kappa B$* , *NF- $\kappa B$* ) (3, 5). Približno 80 % vseh mutacij najdemo v regiji *NEMO* kot delecijo v eksonih 4–10. Produkt gena *IKBKG* aktivira *NF- $\kappa B$* , transkripcijski dejavnik, ki je odgovoren za izražanje več sto genov v vseh celicah in pomembno vpliva na imunski in vnetni odziv ter preprečuje apoptozo. Največjo stopnjo izražanja gena *IKBKG* so zaznali v OŽS (11, 12).

Posledica izgube aktivnosti gena *IKBKG* v mutiranih celicah je večja dovzetnost za intrinzične vplive apoptoze (3, 12, 13).

V prispevku bomo razpravljali o raznoliki klinični sliki IP v obdobju novorojenčka in predstavili kasnejši potek bolezni pri deklicah, ki so bile bolnišnično zdravljene na Kliničnem oddelku za neonatologijo (KONEO) Pediatrične klinike v Ljubljani.

## METODE

Retrospektivno smo pregledali elektronsko in papirnato dokumentacijo novorojenčkov, ki so bili med letoma 2002 in 2015 bolnišnično obravnavani na KONEO z odpustno diagnozo IP. Pri iskanju bolnikov smo uporabili program Informacijski sistem Pediatrične klinike (ISPEK). Kot obdobje novorojenčka smo definirali prvih 28 dni otrokovega življenja, pri nedonošenčkih (novorojenčkih, rojenih pred dopolnjenim 37. tednom gestacijske starosti) pa obdobje do zaključenega 44. tedna pomenstruacijske starosti. Dodatno smo pridobili presečne podatke o kliničnem in nevrološkem stanju v letu 2017 z vpogledom v njihovo zdravstveno dokumentacijo pri izbranih pediatrih.

Vključitvena merila za diagnozo IP so bila sledeča (4, 6):

- prisotnost patognomoničnih kožnih sprememb in posameznih razširjenih kliničnih meril Landyja in Donnaija v obdobju novorojenčka in
- potrjena delecija eksonov 4–10 v genu *IKBKG* pri genetski analizi.

Opravili smo retrospektiven pregled medicinskih zapisov, ki so vključevali družinsko, prenatalno in perinatalno anamnezo, klinično sliko, izvide opravljene slikovne diagnostike, laboratorijske preiskave, oftalmološke, nevrološke, imunološke in dermatološke preglede ter izid bolezni otrok z IP.

## REZULTATI

### Klinične značilnosti

Vse deklice so bile rojene znotraj predvidenih datumov poroda s primernimi porod-

nimi antropometrijskimi meritvami. Le ena deklica (št. 1) je imela oceno po lestvici Apgar < 7 v prvi minuti po rojstvu.

Družinska anamneza za IP je bila pozitivna pri treh deklicah. Pri deklici št. 1 je imela materina sestra v otroštvu kožne izpuščaje, kasneje manjše število stalnih zob in slabšo kakovost las. Materi deklice št. 2 so klinično diagnozo IP postavili takoj po rojstvu na podlagi značilne kožne simptomatike; v odrasli dobi je imela vidno hipoplastično zobovje, distrofične nohte in posamezne hiperpigmentacije po koži. Mati deklice št. 5 s potrjeno IP ima vidno brazgotino na kolenih in alopecijo areato.

Vseh šest deklic je imelo ob rojstvu vidne kožne spremembe, značilne za IP. Opisane so bile kot rdeče pustule in vezikli na eritematozni bazi, mestoma tudi verukoidne spremembe, ki so potekale vzdolž Blaschkovih linij. Pri deklici št. 2 so bile vidne tudi posamezne hipopigmentirane lise. Prevladujoče so se izpuščaji pojavili po okončinah (več po spodnjih okončinah), nekaj tudi po trupu, vratu in lasišču. Kožna simptomatika je z zagoni novih kožnih sprememb vztrajala še nekaj tednov, nato so se makulopapulozne in verukoidne spremembe začele sušiti in postopoma bledeti. Pri vseh deklicah smo ob rojstvu beležili levkocitozo in eozinofilijo.

Klinična slika pri posameznih deklicah ob rojstvu je povzeta v tabeli 1.

### Nevrološko stanje

Kar štiri deklice (št. 1, 2, 3 in 4) so imele v obdobju novorojenčka motnje hranjenja. Pri treh je bila vidna asimetrija drže telesa in znižan mišični tonus. Pri deklici št. 4 je izstopala nenormalna nevrološka simptomatika, ki se je sprva kazala z motnjo hranjenja. Četrty dan po rojstvu se je izpuščaj difuzno razširil, ob tem pa so se pojavile tako klinično kot elektroencefalografsko dokazane konvulzije. Zaradi epileptičnega statusa je bila v obdobju novorojenčka zdravljena z večkratno protiepileptično terapijo. Pri

**Tabela 1.** Značilnosti primerov deklic z inkontinenco pigmenta. ŠP – številka primera, GS – gestacijska starost, N – normalen, IP – inkontinenca pigmenta, NP – ni podatka, BG – bazalni gangliji, T – talamus, BM – bela možganovina.

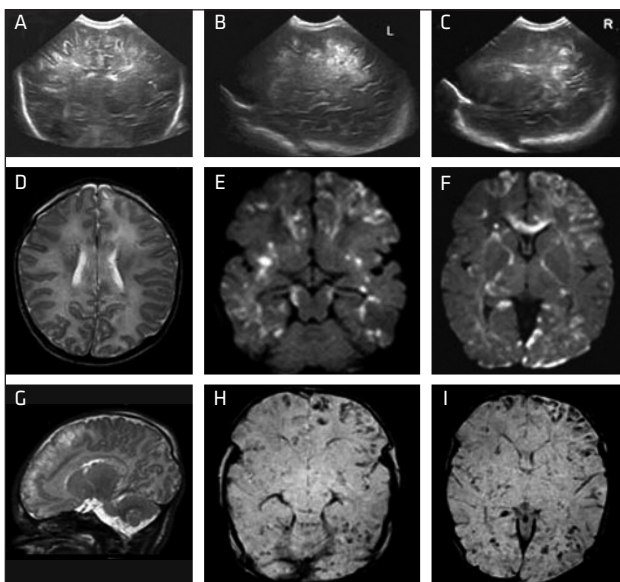
ŠP	Družinska anamneza	Perinatalna anamneza	GS (tedni)	Apgar	Porodna teža (g)	Kožne spremembe	UZ	MRI
1	Materina sestra je v otroštvu imela kožne spremembe, značilne za IP, manjše število stalnih zob in slabšo kakovost las.	Krvavitev v šestem mesecu.	40	6/8/9	2.970	Eritem, v naslednjih dneh papule in verukoidne spremembe, omejene na zgornje in spodnje ude.	N	-
2	Mama ima potrjeno IP s kožnimi spremembami, hipoplastičnim zobovjem in distrofičnimi nohti.	Krvavitev v osmem tednu, v drugi polovici nosečnosti uvedena terapija zaradi grozečega prezgodnjega poroda.	40	9/9/9	3.460	-	N	V globoki in subkortikalni BM so bile frontoparietalno nepravilne krpaste, trakaste in konfluirajoče spremembe z hiperintenzivnim signalom ter znaki možganske atrofije.
3	Negativna za IP.	N	40	9/9/9	NP	-	N	-
4	Negativna za IP.	Gestacijska sladkorna bolezen, zdravljena z dieto.	41	9/9/10	3.450	-	Hiperehogenost periventrikularno, v BG in T; meja med korteksom in BM porušena.	Znaki edema. Difuzne lezije subkortikalno frontalno in v globoki možganovini, in sicer tako hemoragičnega kot ishemičnega izvora.
5	Mama ima potrjeno IP s kožnimi spremembami, brazgotino na kolenu in alopecio areato.	Okužba s <i>Streptococcus agalactiae</i> .	39	9/10	2.920	-	N	-
6	Negativna za IP.	Krvavitev v četrtem mesecu, vnetje sečil v osmem mesecu.	41	9/9	3.540	-	N	Stanjša korpus kalozum.

ostalih deklicah ni bilo drugih odstopanj v nevrološkem statusu.

UZ OŽS je bil znotraj normalnih mej pri vseh deklicah razen pri deklici št. 4. Prisotni so bili UZ-znaki edema in nehomogeno povišana ehogenost periventrikularno v beli možganovini, v bazalnih ganglijah in v talamusu ter cerebelarnih hemisferah; meja med korteksom in belo možganovino je bila mestoma porušena. V poteku žilja so bile vidne kalcinacije. MRI glave v neonatalnem obdobju je pri deklici št. 4 potrdil poškodbe, ki so bile ugotovljene z UZ. S pomočjo dodatnih sekvenc, kot sta difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in magnetno dovzetno obteženo slikanje (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI), smo lahko potrdili, da so bile difuzne lezije subkortikalno frontalno in v globoki možganovini tako hemoragične kot ishemičnega izvora. Kontrolni

MRI glave v starosti 2,5 let je pokazal obojestranske obsežne atrofične spremembe kortikosubkortikalno frontalno z izrazito zmanjšano prostornino globoke bele možganovine.

MRI glave je pri deklici št. 2 v globoki in subkortikalni beli možganovini obeh hemisfer frontoparietalno, izraziteje desno, pokazal nepravilne krpaste, trakaste in zlivajoče se spremembe s hiperintenzivnim signalom ter znake možganske atrofije. Tudi deklica št. 6. je pri šestih letih v sklopu rednega sledenja opravila MRI glave, na katerem je bil viden stanjšani korpus kalozum (slika 1). S pomočjo video elektroencefalografije smo potrdili epileptični status pri deklici št. 4. Videoelektroencefalografija je bila opravljena tudi pri deklicah št. 1, 2 in 3. Le pri deklici št. 3 je bil viden blago nenormalen izvid na račun občasno ostreje oblikovanih valov desno temporalno.



**Slika 1.** Donošena deklica (št. 4); porodna teža 3.450 g. UZ možganov pokaže nehomogeno hiperehogenost periventrikularno obojestransko in frontalno predvsem levo. Koronarni (A), parasagitalni levi (B) in parasagitalni desni (C) prikaz. MRI v starosti štiri dni je potrdil UZ najdbe na aksialni (D) in sagitalni (G) T2SE sekvenci. Difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) prikaže omejitve difuzije razpršeno tako v globoki in subkortikalni beli možganovini, kot v področju cerebralnih pedunklov (E in F). Magnetno dovzetno obteženo slikanje (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) na istih rezih pokaže izgubo signala na nekaterih omejenih področjih omejitve difuzije (H in I), kar kaže na prisotnost krvavitve in ishemije.

## Oftalmološka klinična slika

Vse deklice so opravile pregled pri oftalmologu v obdobju novorojenčka. Očesne nepravilnosti z obsežnim edemom papil vidnih živcev in žilnimi nepravilnostmi (širše vene, teleangiektazije, radiarne krvavitve) so bile vidne le pri deklici št. 4. Po prvem letu so imela vsa dekleta redne, letne oftalmološke preglede.

## Genetsko testiranje

Za to bolezen so značilne ponavljajoče delecije eksonov 4–10 gena *IKBKG*, ki so posledica nealelne homologne rekombinacije med dvema ponavljajočima odsekoma DNA (*MER67B*), ki sta lokalizirana na intronu 3 in koncu eksona 10. Z molekularnim genetskim testiranjem smo delecijo dokazali pri vseh šestih deklicah.

## Imunološki pregledi

Redno sledenje s strani imunologa ni pokazalo motenj v delovanju imunskega sistema, ki je sicer lahko pridruženo IP.

## Klinično in nevrološko stanje v otroštvu

Leta 2017 so bile deklice stare 2–14 let. Obravnavo vseh šest so spremljali izbrani pediatri in specialisti različnih strok, ki so jim sledili v pristojnih centrih za rehabilitacijsko in nevrološko obravnavo.

V nevrološkem statusu pri deklicah št. 1, 2 in 3 je v prvem letu življenja izstopala mišična hipotonija. Ob nadaljnjem spremljanju ni bilo prepričljivega zaostanka na duševnem, motoričnem ali senzoričnem področju. Pri deklici št. 4 so bili prisotni splošni razvojni zaostanek, epilepsija in pomembnejše motnje vida. Deklica št. 5 je bila spremljana le v obdobju novorojenčka, ko sta bila UZ glave in oftalmološki pregled znotraj normalnih mej. Pri deklici št. 6 so se z vstopom v šolo pokazale učne težave in motnje koncentracije.

Deklice št. 2, 3, 4 in 6 so imele opisano hipoplastično zobovje, deklica št. 6 celo

obsežno kariotično spremenjeno. Pri ostalih dveh deklicah nismo imeli dostopa do natančnih popisov o stanju zobovja, prav tako nismo imeli dostopa do dermatoloških popisov za natančno opredelitev stanja nohtov in kože po neonatalnem obdobju. Vsem deklicam so bile skupne posamezne hipopigmentirane lise po koži, predvsem spodnjih udih.

## RAZPRAVA

Pregled vseh kliničnih primerov potrjuje opise iz literature, da je klinična slika deklic z IP zelo raznolika. Ne le, da so imele deklice prizadete različne organe, razlikovala se je tudi stopnja prizadetosti znotraj istega organskega sistema. Fenotipska izraženost se je razlikovala celo znotraj iste družine.

Vse v prispevku predstavljene novorojenke so imele ob rojstvu patognomonične kožne spremembe v obliki mehurjev na eritematozni bazi vzdolž Blaschkovih linij. Kožne manifestacije IP so patognomonične, vendar odsotnost kožnih sprememb ne izključuje diagnoze (2, 4). Klasično kožne spremembe z rdečimi papulami in vezikli na eritematozni bazi (faza 1) potekajo vzdolž Blaschkovih linij. Blaschkove linije nastanejo med razvojem ploda, ko se celice epidermisa namnožijo in migrirajo na svoja končna mesta v koži. V svojem poteku ne sledijo žilam, živcem ali limfi in z izjemo ledvenega predela ter lasišča ne prečkajo sredine telesa. Kožne spremembe potekajo v štirih fazah, posamezne faze se lahko prekrivajo oz. se vse faze ne razvijejo. V več kot 90 % se faza 1 z rdečimi, mehurjastimi spremembami pojavi na okončinah, lasišču, trupu in vratu v prvih tednih po rojstvu.

Ekvivalent Blaschkovih linij so opisali tudi na zobeh in očeh (14). Le ena deklica je imela po rojstvu viden obsežen edem papil vidnih živcev ter številne žilne nepravilnosti. Glede na literaturo se prizadetost oči v sklopu IP pojavi v 20–35 %, pogosto

so oči prizadete asimetrično. Najpogostejše so vidne žilne spremembe na mrežnici (periferna neovaskularizacija), atrofija vidnega živca in razvojne nepravilnosti. Najresnejša zapleta sta slabovidnost in slepota (15). Oftalmološke spremembe se pojavijo v prvih tednih oz. mesecih življenja in lahko hitro napredujejo, zato se svetuje redno oftalmološko spremljanje.

Nepravilnosti ustne votline in zob so vidne pri 50–80 % bolnic. Prizadeti so tako mlečni kot stalni zobje. Najpogostejše najdbe pri bolnicah z IP so zapoznena denticija, delna anodontija, hipodontija, sklenina slabe kakovosti in koničasti zobje. Najpogostejši nepravilnosti ustne votline sta razcep mehkega in trdega neba ter gotsko nebo (16).

Prizadetost lasišča, ki se kaže z alopecijo zaradi brazgotinjenja, se pojavi pri 28–38 % bolnic. Lahko je prisotna hipoplazija obrvi in trepalnic (5, 6). Lasje so slabše kakovosti, lomljivi in brez leska (6). Nohti so lahko distrofični, vse od majhnih vdolbinic do oniholize, navadno je prizadetih več nohtov na nogah in rokah. Stanje se z leti lahko tudi izboljša.

Pred leti je bila odkrita mutacija v genu *IKBKG*, ki povzroča IP. Približno 80 % bolnikov z IP ima dokazano delecijo eksonov 4–10 gena *IKBKG* na kromosomu X, in sicer na lokusu Xq28 (17, 18). Do danes je bilo odkritih 53 različnih mutacij gena *IKBKG*, pri čemer je na novo nastalih mutacij okrog 65 % (19, 20). Produkt gena *IKBKG*, kompleks NEMO, aktivira NF- $\kappa$ B, ki ima vlogo pri oblikovanju imunskega in vnetnega odgovora ter pri preprečevanju apoptoze (19, 21). Fenotipsko izražanje mutacije *IKBKG* je zelo raznoliko, celo med sorodniki, ki so nosilci iste mutacije, pri čemer imajo bolniki z različno mutacijo gena *IKBKG* lahko enako klinično sliko (3, 9). Pri vseh šestih deklicah smo z genetskimi molekularnimi preiskavami dokazali enako delecijo eksonov 4–6 gena *IKBKG* na kromosomu X. Pozitivno družinsko anamnezo so imela tri dekleta, kar predstavlja 50 %. Število potr-

jenih mutacij je v našem primeru večje kot v splošni populaciji, *de novo* mutacij pa malenkost manjše, kar je najverjetneje posledica premajhnega števila bolnic. Vidna je fenotipska raznolikost, saj so imele deklice kljub isti mutaciji različno klinično sliko.

Prizadetost OŽS predstavlja najresnejši zaplet IP in se glede na literaturo pojavlja v 13–35 % (9, 22, 23). Jedrni transkripcijski dejavnik NF- $\kappa$ B ima pomembno vlogo v OŽS pri preprečevanju apoptoze po ishemični, vnetni ali citotoksični poškodbi celic OŽS (nevronov, astrocitov, mikroglije in oligodendrocitov). Predlaganih je bilo veliko patohistoloških mehanizmov, ki povzročijo ishemijo v OŽS pri IP – od vaskulopatije malih in velikih žil do krvavitve, vnetnih procesov in razširjene apoptoze tekom razvoja možganov (15). Lezije v OŽS bi lahko nastale po istem mehanizmu kot v koži, kjer je spodbujena apoptoza v celicah z mutacijo v genu *IKBKG*. Prizadete so celice žilne stene, kar povzroči moteno prekrvavitev in posledično možganske infarkte z ishemično ali hemoragično nekrozo. Pregled literature je pokazal, da uporaba DWI in SWI omogoča razlikovanje med hemoragičnimi in ishemičnimi lezijami (7). Številni avtorji so pri bolnikih z IP poročali o lezijah v OŽS v področju subkortikalne ali periventrikularne beline. Rezultati potrjujejo hipotezo, da je citotoksični edem značilen za akutne, ishemijske podobne lezije v OŽS pri IP (24–27). Podobno kot kožne spremembe se tudi motnje v delovanju OŽS pokažejo v zgodnji novorojenčkovi in dojenčkovi dobi (28). Motnje v delovanju OŽS, ki se izrazijo v najstniških letih, so malo verjetno posledica IP.

Epileptični napadi so največkrat prvi znak prizadetosti OŽS, pridružene so še težave s hranjenjem in motnja zavesti. Epileptični napadi so navadno težko obvladljivi z zdravili, potrebno je večkratno zdravljenje (15, 28).

Glede na podatke presečne raziskave iz leta 2017 je bila povprečna starost naših

bolnic sedem let. Le dve izmed njih sta bili vključeni v šolski program. Ena je navajala težave s koncentracijo in je v višjih razredih osnovne šole prejemala učno pomoč. Pri drugi šoloobvezni deklici nismo dostopali do podatkov o šolskem uspehu. Pri deklici z epilepsijo, odporno na zdravljenje, je bil prisoten splošni razvojni zaostanek, na MRI glave pa vidne difuzne intraparenhimske krvavitve in kalcinacije. Sistematične kognitivne ocene nismo preverili pri nobeni izmed bolnic. V literaturi so v zadnjih letih opisali, da mutacija gena *IKBKG* povzroča različne fenotipe tudi na področju duševnega razvoja oz. intelektualnih sposobnosti. Zadnji izsledki raziskav kažejo, da imajo bolnice z IP lahko učne težave, predvsem na področju matematike in branja. Pri branju so bile težave večje pri natančnosti branja kot pri razumevanju ali počasnem branju, pri matematiki pa so bile težave prisotne na vseh področjih – od računanja in geometrije do reševanja pisnih matematičnih nalog (28, 29).

Naš retrospektivni pregled šestih bolnic z redko genodermatozo ima številne pomanjkljivosti. Vzorec preiskovancev je majhen. Ker je šlo za retrospektivno raziskavo, so nekateri podatki pomanjkljivi. Vseeno pa je raziskava pomembna, saj predstavlja pregled kliničnih značilnosti novorojenčkov

z IP in potek bolezni v otroški dobi v slovenskem prostoru. Ker se IP kaže z izjemno raznoliko klinično sliko, bi bilo za bolj natančno obravnavo in sledenje otrok z IP v otroški dobi smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, izbrani glede na prizadetost tarčnih organov v sklopu IP. Skupina, ki bi jo sestavljali neonatolog, dermatolog, nevrolog, psiholog, genetik, imunolog, oftalmolog in zobozdravnik, bi lahko oblikovala protokol za spremljanje bolnic z IP. Izpostaviti velja potrebo po zgodnji psihološki obravnavi in oceni potrebe po zgodnji učni pomoči tudi pri deklicah, ki v prvem letu življenja nimajo hude nevrološke okvare, saj imajo lahko v šoli nato težave z branjem in matematiko.

## ZAKLJUČEK

IP je redka genodermatoza, ki prizadene zarodke ženskega spola. Povzroča jo mutacija gena *IKBKG*, ki ima zelo raznolik fenotip. Patognomoničnim kožnim spremembam sledijo še hipoplastično zobovje, alopecija, nevrološka in oftalmološka prizadetost ter motnje v delovanju imuskega sistema. Glede na prizadetost številnih organskih sistemov bi bilo smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, in sestaviti protokol sledenja bolnic z IP.



## LITERATURA

1. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – January 2019 – Number 1 [internet]. 2019 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
2. Bregant T, Dragoš V. Blaschkove linije. Slov Pediatr. 2012; 19 (4): 327–32.
3. Scheuerle A, Ursini MV. Incontinentia pigmenti. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019 [citirano 2017 Dec 21]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
4. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet. 1993; 30 (1): 53–9.
5. Incontinentia pigmenti. Medscape [internet]. New York: WebMD LLC; c1994–2019 [citirano 2018 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1114205>
6. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. Clin Genet. 2014; 85 (6): 536–42.
7. Soltirovska Šalamon A, Lichtenbelt K, Cowan FM, et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. Dev Med Child Neurol. 2016; 58 (10): 1076–84.
8. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, et al. Incontinentia pigmenti: Clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. Neurologia. 2006; 21 (5): 239–48.
9. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol. 2003; 139 (9): 1163–70.
10. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. Arch Dermatol. 1976; 112 (4): 535–42.
11. Kaczala GW, Messer MA, Poskitt KJ, et al. 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 (9): 979–83.
12. Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. Cell Death Differ. 2006; 13 (5): 852–60.
13. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases. J Clin Invest. 2001; 107 (1): 7–11.
14. Bologna JL, Orlov SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 157–90.
15. Meuwissen ME, Mancini GM. Neurological findings in incontinentia pigmenti; A review. Eur J Med Genet. 2012; 55 (5): 323–31.
16. Maahs MA, Kiszewski AE, Rosa RF, et al. Cephalometric skeletal evaluation of patients with incontinentia pigmenti. J Oral Biol Craniofac Res. 2014; 4 (2): 88–93.
17. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, et al. Clinical Utility Gene Card for incontinentia pigmenti. Eur J Hum Genet. 2013; 21 (7).
18. 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 (6785): 466–72.
19. Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kappaB: Ten years after. Cell. 1996; 87 (1): 13–20.
20. Fusco F, Paciolla M, Napolitano F, et al. Genomic architecture at the incontinentia pigmenti locus favours *de novo* pathological alleles through different mechanisms. Hum Mol Genet. 2012; 21 (6): 1260–71.
21. 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): 2171–9.
22. 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 (6): 1763–73.
23. 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.
24. Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, et al. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. Pediatr Neurol. 2003; 29 (2): 148–50.
25. Wolf NI, Krämer N, Harting I, et al. Diffuse cortical necrosis in a neonate with incontinentia pigmenti and an encephalitis-like presentation. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26 (6): 1580–2.
26. Hsieh DT, Chang T. Incontinentia pigmenti: Skin and magnetic resonance imaging findings. Arch Neurol. 2011; 68 (8): 1080.

27. Venugopalan P, Pang K. Incontinentia pigmenti: presenting with neonatal seizures and diffuse MRI brain changes. *Clin Dysmorphol.* 2012; 21 (4): 231–3.
28. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F. Incontinentia pigmenti: Learning disabilities are a fundamental hallmark of the disease. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87771.
29. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F. Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the incontinentia pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. *Appl Neuropsychol Child.* 2017; 6 (4): 327–34.

Prispelo 20. 1. 2019