

Incontinentia Pigmenti

Stefano Marinoni¹, Tiziana Bardaro²

¹ Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; ² Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, Napoli

IL CASO

La bambina, A.C., unica figlia di genitori non consanguinei apparentemente sani, viene vista all'età di 11 mesi. Fin dalle

prime settimane di vita ha presentato una dermatite complessa, caratterizzata da eruzione vescicolosa subentrante nella regione del pannolino e agli arti inferiori. Le terapie prescritte per la dermatite da pannolino e per la supposta infezione non avevano modificato il corso della malattia che tuttavia era andata incontro ad uno spontaneo miglioramento; già all'età di 4-5 mesi (quando comunque clinicamente era stata sospettata la diagnosi corretta) la fase eruttiva si era decisamente attenuata e poi del tutto arrestata, lasciando modesti esiti pigmentari sotto forma di chiazze vorticosi iperpigmentate all'inguine e grande labbro di sinistra (Fig 1).



Alla faccia posteriore della gamba destra permangono invece chiazze ipopigmentate disposte in maniera irregolarmente

lineare (Fig 2).



La crescita della bambina è normale, e l'esame obiettivo non mette in evidenza altri elementi anormali, anche dal punto di vista psicomotorio; l'oculista e (compatibilmente con l'età) lo stomatologo non notano alterazioni.

L'analisi molecolare mediante PCR del gene NEMO ha dimostrato la presenza di una delezione genomica degli esoni 4-10, confermando il sospetto clinico di **incontinentia pigmenti**.

L'INCONTINENTIA PIGMENTI

L'Incontinentia Pigmenti (IP; MIM 308310) è una genodermatosi X-linked dominante caratterizzata da anomalie a carico dei tessuti originati dalle creste neurali, soprattutto a livello della cute ove si ha una caratteristica evoluzione attraverso quattro stadi di sviluppo.

La prima fase, usualmente presente nelle prime settimane di vita, è caratterizzata da una eruzione **vescicolo-bollosa** infiammatoria, che può durare per alcuni mesi e che di regola è seguita da una fase eruttiva di aspetto verrucoso. Gli elementi sono irregolarmente distribuiti al tronco e agli arti e non seguono una distribuzione metamerica. Alla fase verrucosa (o, in una minoranza di casi, direttamente alla fase vescicolo-bollosa) fa seguito la presenza di esiti pigmentari con la stessa distribuzione. La **fase pigmentaria** può durare per buona parte dell'infanzia, spesso andando incontro ad una lenta involuzione che può comprendere la comparsa di elementi ipopigmentati con la caratteristica distribuzione; di regola per la pubertà il quadro cutaneo è **normale**.

Elementi extracutanei sono frequenti. Nel 70% dei pazienti si osserva, infatti una ritardata o mancata eruzione della dentizione primaria e permanente. Il 40% dei casi presenta anomalie alle unghie delle mani e dei piedi, nel 50% vi è alopecia.

Tra i segni associati di maggiore gravità, difetti oculari e a carico del SNC (la prima descrizione riguardava una bambina con ritardo mentale e spasticità).

GENETICA E PATOGENESI: RECENTI SCOPERTE

L'IP ha una ereditarietà dominante legata al cromosoma X. La penetranza della IP è del 100%, pur avendo un'espressività variabile anche nell'ambito della stessa famiglia, da minime lesioni cutanee e dentali, che vengono spesso riconosciute retrospettivamente, fino a cospicui deficit neurologici e oculari. Tale variabilità clinica, verificandosi anche all'interno della medesima famiglia, non consente di prevedere il decorso della malattia in base all'osservazione delle manifestazioni cliniche nei parenti.

La IP si presenta quasi esclusivamente nelle bambine (rapporto M/F = 1/37). La mutazione risulta infatti letale per i maschi mentre le femmine affette sopravvivono in quanto possiedono due cloni cellulari funzionalmente diversi per effetto della lyonizzazione, un processo mediante il quale nelle cellule somatiche si ha l'inattivazione di uno dei due cromosomi X. Negli individui sani l'inattivazione è casuale e avviene molto precocemente nello zigote, portando alla presenza funzionale di entrambi i cloni cellulari; nelle femmine IP invece si osserva un'inattivazione preferenziale del cromosoma X mutato a favore dell'X normale. Le femmine raggiungono la maturità sessuale e possono trasmettere il carattere alle generazioni future. La manifestazione di IP in una figlia di donna apparentemente sana (come nel caso presentato) può dipendere da una nuova mutazione, oppure la madre può avere avuto manifestazioni lievi e comunque non riconosciute.

Abitualmente nei maschi emizigoti il fenotipo è incompatibile con la vita e determina morte "in utero". Sono stati però

descritti in letteratura alcuni casi di maschi affetti; tale evenienza è dovuta ad una mutazione post-zigotica, o ad una mutazione emicromatidica in un gamete "half chromatide" oppure a premutazioni instabili: in questo modo si realizza una condizione definita "mosaicismo cellulare", cioè solo alcune linee cellulari sono portatrici del difetto. Sono stati identificati casi di maschi affetti con cariotipo 47XXY (sindrome di Klinefelter), che probabilmente sono sopravvissuti grazie al cromosoma X soprannumerario.

Studi di linkage hanno assegnato il locus genico dell'Incontinentia Pigmenti alle 2Mb distali della banda citogenetica Xq28, con un alto valore di associazione per il gene del fattore VIII.

Recentemente, mutazioni trovate in pazienti affetti da IP hanno permesso di identificare la causa genetica della malattia nel difetto del gene NF- κ B essential modulator (NEMO/IKK γ). (1). La proteina prodotta dal gene NEMO è coinvolta nel pathway di attivazione dell'NF- κ B, un fattore di trascrizione ampiamente coinvolto nella risposta immunitaria e nella resistenza agli stimoli apoptotici indotti dal TNF. Essa infatti è una componente della proteina IKK responsabile della fosforilazione di I κ B, la proteina inibitrice che sequestra NF- κ B nel citoplasma. Di fatto nella femmina affetta da IP non è per lo più dimostrabile alcun difetto immunologico, dato che vengono selezionate solo le cellule immunocompetenti che hanno attivato il cromosoma contenente l'allele sano. Esso è invece tipicamente presente in un'altra malattia dovuta a differenti mutazioni a carico dello stesso gene NEMO, che si esprime solo nel maschio con immunodeficienza, elevati valori di IgM e displasia ectodermica ipodrotica (2).

Analizzando 357 pazienti IP, tra casi familiari e sporadici, in collaborazione con l'International IP Consortium (IPIF), è stato dimostrato (3) che nell'83% dei casi, è presente una delezione tra l'esone 4 e l'esone 10, dovuta ad una ricombinazione sbilanciata tra sequenze ripetute (LTR) presenti all'interno dell'introne 3 di NEMO e fuori dell'esone 10. Il risultato in questo caso sarà di un'anomala informazione alle strutture che, ricevuto il messaggio, devono provvedere a formare il prodotto del gene e quindi viene impedita la funzione biologica della proteina. Sono state inoltre evidenziate sostituzioni nonsense e missenso, di cui la maggior parte concentrate nella parte finale del gene, essenziale per la stabilità e la funzione stessa della proteina.

Sono stati eseguiti, inoltre, dei saggi di funzionalità del gene nei pazienti mutati e si è visto che l'attivazione di NF- κ B è difettiva nelle cellule IP. Questa è la prima evidenza di una malattia mendeliana associata ad un difetto nell'attivazione dell'NF- κ B e per questo fornirà nuove conoscenze sul ruolo di questo pathway nell'uomo.

L'identificazione del gene responsabile dell'IP rende possibile la diagnosi molecolare della malattia, particolarmente importante per quanto concerne le applicazioni immediate, quali la diagnosi presintomatica anche a livello prenatale. È stato possibile infatti mettere a punto un rapido test molecolare per la diagnosi della malattia, che mette in evidenza la presenza del riarrangiamento disponendo di una piccola quantità di DNA estratto da un comune prelievo di sangue o dai villi coriali. Nei soggetti che non presentano la delezione la diagnosi

molecolare è resa complessa dalla presenza di uno pseudogene a circa 75 kb dal gene stesso, che conserva il 99,9 % di identità (4). Per questo motivo sono state utilizzate strategie molecolari più sensibili come DHPLC e sequenziamento diretto per un'analisi di mutazione gene specifica.

Bibliografia

1. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, Israel A, Heiss NS, Klauck SM, Kioschis P, Wiemann S, Poustka A, Esposito T, Bardaro T, Gianfrancesco F, Ciccodicola A, D'Urso M, Woffendin H, Jakins T, Donnai D, Stewart H, Kenwrick SJ, Aradhya S, Yamagata T, Levy M, Lewis RA, Nelson DL. "Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium." *Nature*. 2000 May 25;405(6785):466-72.
2. A Jain, CA Ma, S Liu, M Brown, J Cohen, W Strober. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001;2:223-8
3. Aradhya S., Woffendin H., Jakins T., Bardaro T., Esposito T., Smahi A., Shaw C., Levy M., Munnich A., D'Urso M., Lewis R.A., Kenwrick S. and Nelson D.L.. (2001) "A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK- γ) gene accounts for the vast majority of Incontinentia Pigmenti mutations" *Human Molecular Genetics*, (10)19: 2171-2179
4. Aradhya S., Bardaro T., Yamagata T., Galgoczy P., Esposito T., Patlan H., Ciccodicola A., Kenwrick S., Platzer M., D'Urso M. and Nelson D.L.. (2001). "Multiple pathogenetic and benign genomic rearrangement occur at a 35-kb duplication involving the NEMO and LAGE2 genes". *Hum Mol Genet.* (10)22:2557-2567