

Casi clinici

Difetto del setto interatriale in un neonato con ipomelanosi di Ito

Marcello Marci, Francesca D'Aleo*, Rosalba Mignano Marù*, Donatella Termini*, Mario Tumminello*

U.O. di Cardiologia, *U.O. di Neonatologia, Ospedale Villa Sofia e CTO, Palermo

Key words:

Atrial septal defect;
Congenital heart disease.

Hypomelanosis of Ito is a rare neurocutaneous disorder described for the first time in 1952. It is characterized by depigmented skin areas often associated with ocular, musculoskeletal and neurological abnormalities.

We report the case of a newborn affected by hypomelanosis of Ito with an atrial septal defect.
(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 218-220)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 26 gennaio 2004; nuova stesura il 16 febbraio 2004; accettato il 17 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Marci

Via Annibale, 6B
90149 Palermo
E-mail: marcello.marci@katamail.com

Caso clinico

L'ipomelanosi di Ito è una rara dermatosi congenita la cui eziologia è ancora sconosciuta. Anomalie neurologiche, muscoloscheletriche ed oculari si associano molto spesso alle alterazioni cutanee, mentre le cardiopatie congenite sono di eccezionale riscontro.

Presentiamo il caso di una bambina nata a termine da parto cesareo, dopo una gravidanza non complicata, figlia unica di genitori sani, non consanguinei. Per il riscontro alla nascita di aree cutanee di depigmentazione, più evidenti al tronco ed alla fronte (Fig. 1) veniva posta diagnosi di ipomelanosi di Ito. Contestualmente l'esame obiettivo cardiologico evidenziava un soffio dolce, sistolico sulla margino-sternale sinistra, alta con sdoppiamento del secondo tono.

L'ECG era normale. L'ecocardiogramma, invece, mostrava un difetto interatriale, tipo ostium secundum, del diametro di 5 mm con un piccolo shunt sinistro-destro; le cavità ventricolari erano di normali dimensioni (Fig. 2).

Sia la risonanza magnetica cerebrale che l'ecografia cerebrale transfontanellare non evidenziavano anomalie morfologiche del sistema nervoso centrale.

Il cariotipo eseguito su leucociti circolanti risultava normale, non è stato possibile esaminare i fibroblasti cutanei per il rifiuto dei genitori all'esecuzione di una biopsia.



Figura 1. Zone di ipopigmentazione cutanea.



Figura 2. Proiezione 4 camere apicale. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; RA = atrio destro; RV = ventricolo destro.

Durante il follow-up di 18 mesi lo sviluppo psicofisico è stato regolare, non sono comparse convulsioni, né deficit sensitivi o motori. La piccola attualmente è asintomatica con il quadro ecocardiografico sostanzialmente invariato, mentre all'ECG è comparso un blocco di branca destro incompleto.

Discussione

L'ipomelanosi di Ito è una rara sindrome neurocutanea, descritta per la prima volta nel 1952, caratterizzata da zone di ipopigmentazione della cute a forma di strisce, spirali e chiazze disposte lungo le linee di Blaschko¹⁻⁴. In circa il 50% dei pazienti alle alterazioni cutanee si associano manifestazioni neurologiche rappresentate soprattutto da epilessia e ritardo psicomotorio, meno frequentemente si osservano comportamento autistico, macro o microcefalia¹⁻⁴. Non di rado si osservano malformazioni oculari, degli arti, della bocca, del viso e del torace¹⁻³. L'interesse del caso da noi descritto è dovuto al fatto che l'unica patologia extracutanea sia rappresentata da una malformazione cardiaca. Infatti, nell'ipomelanosi di Ito sono state segnalate molto raramente cardiopatie congenite quali la tetralogia di Fallot, la persistenza del dotto arterioso e il difetto interatriale^{2,5,6}. L'attuale stato delle conoscenze, però, non ci consente di stabilire se esista realmente un nesso di causalità tra questa dermatosi e la malformazione cardiaca o se si tratti piuttosto di un'associazione casuale. Attualmente l'ipomelanosi di Ito è ritenuta la manifestazione fenotipica di un gruppo eterogeneo di mosaicismi o chimerismo cromosomico conseguente ad una mutazione post-zigotica⁷⁻⁹.

Infatti, in circa la metà dei pazienti l'analisi del cariotipo dei fibroblasti cutanei e dei linfociti ha mostrato diversi tipi di mosaicismi del cariotipo, tra cui aneuploidia, trisomie parziali o complete dei cromosomi 9, 10, 18 e 22, mutazioni puntiformi di 9q34, Xp11, Xp23, 15q1, traslocazione tra cromosomi X e 9 e tra X e 18^{5-7,10-13}.

Anche i fattori genetici del difetto interatriale rimangono in gran parte da chiarire, malgrado recenti ricerche di analisi molecolare abbiano svelato alcune mutazioni genetiche correlate a questa cardiopatia.

Nella sindrome di Holt-Oram per esempio il difetto interatriale, associato alle malformazioni degli arti, è legato a mutazioni del gene che codifica il fattore di trascrizione TBX5^{14,15}. Mutazioni del fattore di trascrizione del gene TFAP2B sono state riscontrate in pazienti affetti dalla sindrome di Char¹⁴, mentre mutazioni del gene EVC sarebbero associate ai difetti interatriali nella sindrome Ellis van Creveld¹⁴.

In una piccola percentuale di pazienti affetti da cardiopatie congenite non sindromiche, in particolare difetti del setto interatriale, sono state riscontrate mutazioni del gene NKX2-5, localizzato sul cromosoma 5q35^{16,17}. Questo gene avrebbe infatti un ruolo deter-

minante nella formazione dei setti interatriale e interventricolare durante la morfogenesi cardiaca¹⁶.

Finora nessuna delle anomalie geniche riscontrate nei difetti interatriali è stata rilevata anche nell'ipomelanosi di Ito, pertanto ulteriori ricerche sono necessarie per individuare i meccanismi genetici e patogenetici che determinano il difetto interatriale sia sporadico che associato a sindromi e l'eventuale relazione con l'ipomelanosi di Ito.

Riassunto

Riportiamo il caso di una neonata con difetto interatriale, affetta da ipomelanosi di Ito, una rara sindrome neurocutanea caratterizzata da aree di depigmentazione cutanea, anomalie neurologiche, oculari e muscoloscheletriche.

Parole chiave: Cardiopatia congenita; Difetto interatriale.

Bibliografia

1. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A, et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev* 1998; 20: 36-43.
2. Pascual-Castroviejo I. Hypomelanosis de Ito. *Neurologia* 1997; 12: 300-5.
3. Pascual-Castroviejo I. Hypomelanosis of Ito: neurological complications in 34 cases. *Can J Neurol Sci* 15: 124-9.
4. Schwartz MF, Esterly NB, Fretzin DF, Pergament E, Rozenfeld IH. Hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians): a neurocutaneous syndrome. *J Pediatr* 1977; 90: 236-40.
5. Dereser-Dennl M, Brude E, König R. Hypomelanosis Ito in translocation trisomy 9/mosaicism. Spontaneous remission in childhood. *Hautarzt* 2000; 51: 688-92.
6. Tunca Y, Wilroy RS, Kadandale JS, Martens PR, Gunther WM, Tharapel AT. Hypomelanosis of Ito and a mirror image whole chromosome duplication resulting in trisomy 14 mosaicism. *Ann Genet* 2000; 43: 39-43.
7. Lungarotti MS, Martello C, Calabro A, Baldari F, Mariotti G. Hypomelanosis of Ito associated with chromosomal translocation involving Xp11. *Am J Med Genet* 1991; 40: 447-8.
8. Donnai D, McKeown C, Andrews T, Read AP. Diploid/triploid mixoploidy and hypomelanosis of Ito. *Lancet* 1986; 1: 1443-4.
9. Rott HD, Ulmer R, Haneke E. Hypomelanosis of Ito and chromosomal mosaicism in fibroblasts. (letter) *Lancet* 1986; 2: 343.
10. Boon C, Markello T, Jackson-Cook C, Pandya A. Partial trisomy 10 mosaicism with cutaneous manifestations: report of a case and review of literature. *Clin Genet* 1996; 50: 417-21.
11. Crowe CA, Schwartz S, Black CJ, Jaswaney V. Mosaic trisomy 22: a case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. *Am J Med Genet* 1997; 71: 406-13.
12. Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation, including mosaicism. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 44-53.

13. Rivera H, Correa-Cerro LS, Robinson DO, Crolla JA. Functional Xp disomy and hypomelanosis of Ito. *Arch Med Res* 2000; 31: 88-92.
14. Vaughan CJ, Basson CT. Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet* 2000; 97: 304-9.
15. Garg V, Kathiriyia IO, Barnes R, et al. GATA 4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003; 424: 443-7.
16. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281: 32-4.
17. Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2072-6.