

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616-053.31.-07:575.1

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ:
СИНДРОМ BLOCH-SULZBERGER

**О.В. Воробьева, О.К. Головка*,
Т.В. Лысенко****

Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П. Л. Шупика
(г.Киев, Украина),
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького*,
Донецкий областной
медико-генетический центр**,
(г.Донецк, Украина)

Резюме. В статье представлен клинический случай наследственного заболевания у новорожденного – синдром BLOCH-SULZBERGER (семейная форма недержания пигмента). Особенностью данного случая можно считать превалирование кожного синдрома, отсутствие сопутствующей патологии со стороны ЦНС, глаз, наличие врожденного порока сердца, а также быструю смену стадий высыпаний на фоне терапии. Клинический диагноз был поставлен при поступлении ребенка в стационар, а в последующем полностью подтвержден специалистами медико-генетического центра.

В отделение патологии новорожденных девочка поступила в возрасте 1 месяца. При осмотре ребенка обращал внимание полиморфизм кожного синдрома: участки эритематозно-папулезной сыпи, местами с корочками и эрозиями, а также последствие предыдущей сыпи в виде пигментации. Пигментные пятна коричневого цвета с более светлыми краями имели форму капель (брызги грязи), расположенных в виде ровных, параллельных, полукруглых или извилистых лент; они двусторонние, симметричные и располагались преимущественно на животе и конечностях. В периферической крови -

лейкоцитоз (48,3 тысячи) с выраженной эозинофилией (от 48 до 76%). Эозинофилия развивалась параллельно с кожными воспалительными изменениями и уменьшалась одновременно с установлением пигментной стадии. Дополнительно диагностирован порок сердца. Девочка выписана на 30 сутки с нормализовавшимися показателями крови и наличием двусторонних, линейных, симметрично расположенных (преимущественно на животе и конечностях) участков кожной пигментации.

Ключевые слова: новорожденный; кожный синдром; наследственное заболевание.

Синдром, впервые описанный в 1906 году А. Carrod, позже подробно уточненный В. Bloch в 1925 г. и дополненный М. В. Salzberger в 1928 г., представляет собой редкий наследственный нейроэктодермит ребенка, в особенности женского пола (соотношение мальчик : девочка – 1:35), характеризующийся пигментным дерматозом в сочетании с неврологическими и глазными проявлениями. Заболевание довольно редкое, частота встречаемости – 1:75000 [1].

Синдром Блоха-Сульцбергера, или семейная форма недержания пигмента (Bloch-Sulzberger syndrome, familial incontinentia pigmenti) известен и под многими другими синонимами: «incontinentia pigmenti», «синдром Siemens», «синдром Bloch-Carol-Vour», «линейный меланобластоз», «меланобластоз Bloch-Sulzberger», «пигментный дерматоз Siemens-Bloch», «хроматофорные семейные родинки», «пигментный дерматоз Doornink», «дегенеративный меланоз Siemens», синдром Абсо-Хансена [1,2].

Этиопатогенез. Этиология не вполне выяснена. Некоторые авторы предполагают, что синдром обязан заболеванию плода вирусной этиологии (вирус, краснухи, герпеса), а пигментация является остаточным явлением.

Аллергическое происхождение основывается на наличии повышенной эозинофилии и на суще-

ствовании предыдущих аллергических семейных заболеваний. Однако, это предположение не может объяснить наличие глазных и неврологических проявлений. Наследственное происхождение поддерживается существованием следующих фактов: болезнь появляется очень рано, описано множество случаев, имеющих семейный характер. Образ наследственной передачи аномалии не уточнен. Неизвестна еще хромосома, в которой отмечается аномалия; по мнению некоторых авторов, она определяется в аутомальных хромосомах, а по мнению других - в половых. В настоящее время большинство авторов считает, что синдром Bloch - Sulzberger является наследственной эктодермической аномалией, различной проницаемости и выразительности [2, 3].

Согласно современным представлениям, болезнь наследуется по X-сцепленному доминантному типу, т.е. характерна для представительниц женского пола с 50 % риском повторения в семье для девочек, и обычно летальна для плодов мужского пола на ранних стадиях эмбриогенеза. Заболевание передается от матери или в результате возникновения мутации de novo (у 40 % пациенток), как правило, в отцовских половых клетках. Описаны редкие случаи рождения мальчиков с синдромом Блоха-Сульцбергера, выживание которых объяснялось наличием в кариотипе дисо-

мии по хромосоме X или соматическим мозаицизмом по мутантной хромосоме X или 46, XY/47, XXU. Синдром обусловлен мутацией гена NEMO, картированного в участке Xq28 [2, 4].

Минимальные диагностические признаки: характерные изменения кожи; аномалии зубов; алопеция.

Симптоматика.

Кожные проявления. Характерным кожным поражением является пигментарный дерматоз, названный «*incontinentia pigmenti*»; меланический пигмент, производимый в избытке базальными клетками эпидермиса, мигрирует в дерму. Типичные изменения заключаются в эритематозно-везикулезной сыпи, расположенной линейно на сгибательной поверхности конечностей и боковых поверхностях туловища. Сыпь появляется в первые 2 недели жизни, а несколькими месяцами позже сменяется бородавчатой сыпью. Бородавчатые изменения сохраняются несколько лет, а затем уменьшаются и оставляют после себя умеренную атрофию кожи и депигментацию. У взрослых наиболее частыми кожными признаками синдрома являются участки атрофии и депигментации [2].

С клинической точки зрения, кожное поражение протекает в 3 этапа:

- воспалительная стадия. Начиная с первых часов жизни, а иногда с момента рождения, на покровах замечается множество пузырьков и пузырей, расположенных на отекшем эритематозном фоне; иногда вид кожи нормальный.

Обычно, содержимое пузырей прозрачное и только в редких случаях мутное; после удаления содержимого образуются корочки, а после их отделения остаются маленькие, поверхностные эрозии. Эритематозная сыпь, пузырьки и пузыри протекают последовательными приступами. Сначала они появляются на одном только месте кожи, со временем они распространяются и становятся очень зудящими. Наиболее частая локализация - на уровне конечностей; сыпь всегда щадит лицо и слизистые покровы;

- пролиферативная стадия (бородавки). По течению приблизительно 3-месячной эволюции на коже появляются гипертрофические бородавки и лишай, располагающиеся линейно, преимущественно на конечностях. В этом периоде появляется повышенная эозинофилия в крови. Эта стадия течения болезни продолжается приблизительно три месяца;

- пигментная стадия. Следует за первыми двумя стадиями, но все три стадии могут существовать одновременно. Пигментация появляется как последствие предыдущей сыпи. Пигментарные пятна, коричневого цвета с более светлыми краями, имеют форму капель, расположенных в виде ровных, параллельных, полукруглых, или извилистых лент; они обычно двусторонние, симметричные и располагаются преимущественно на животе и конечностях [3].

Глазные проявления (33%) - различные, сочетающиеся чаще всего с ретрохрусталиковой фиброплазией (очень похожей на ретинопатию недоношенных детей), с отслойкой сетчатки, с поверхностными или глубокими кератитами, с ка-

тарактой, с аномалиями пигментации радужки, со склерой голубоватого цвета, с глазной атрофией, косоглазием и нистагмом.

Неврологические проявления непостоянные (31%), но тяжелые: тетра- или параплегия, микроцефалия, гидроцефалия, конвульсии, умственная отсталость (16%).

Аномалии кожи сочетаются с кардиопатиями, аномалией зубов (65%) (отсутствие, коническая форма и дефицит дентина); с общей или частичной алопецией (в особенности на макушке) (38%); с дистрофией ногтей (7%). В ряде случаев наблюдаются отставание в росте, *spina bifida*, косопласть, расщелина губы и неба, деформация черепа и ушных раковин, синдактилия, гемиатрофия, врожденный вывих бедра. Отмечается нестабильность хромосом у больных [1-4].

Лабораторные исследования. Специфические молекулярно-генетические методы диагностики синдрома Блоха-Сульцбергера в Украине отсутствуют. Только лейкограмма показывает характерные изменения, состоящие из лейкоцитоза с выраженной эозинофилией. Эозинофилия (до 40%) развивается параллельно с кожными воспалительными приступами и спадает одновременно с установлением пигментной стадии. Диагноз ставится на основании симптомокомплекса клинических признаков, некоторые из них которых могут манифестировать позднее.

Гистология. В 1-й стадии, кожные поражения касаются только эпидермиса; дерма слегка воспалена. Во 2-й стадии дискератоз очень выражен. Эпителиальная гиперплазия сопровождается гиперкантозом и гиперкератозом. Мальпигиевые клетки проходят через процесс кератинизации. 3-я стадия соответствует пигментному прогрессивному дерматозу и характеризуется миграцией меланина из клеток базальной оболочки эпидермиса в дерму [3].

Степень проявления признаков синдрома очень варьирует среди больных, даже у членов одной семьи, поэтому строгих диагностических критериев для синдрома нет. Клинический диагноз может быть поставлен при наличии главного признака. Дополнительные признаки также свидетельствуют в пользу диагноза, в том числе семейная история, не исключающая X-сцепленное наследование заболевания, или данные о привычном невынашивании беременности [4].

Точный диагноз позволяет поставить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене IKVKG (или NEMO). Данный ген кодирует ключевую регуляторную субъединицу NEMO ингибиторной киназы IKK2 сигнального пути ядерного транскрипционного фактора NF-κB, который контролирует иммунный ответ, ответ на стресс, воспалительную реакцию, клеточную адгезию и защиту от апоптоза. Наличие дефекта в субъединице NEMO приводит к полному отсутствию активации сигнального пути NF-κB на все известные стимулы, чем объясняется повреждение тканей, экспрессирующих мутантный ген IKVKG у больных девочек с недержанием пигмента, а также ранняя смерть плода мужского пола с мутацией в гене IKVKG из-за процесса апоптоза в печени, индуцированного ФНО. Мута-

ции в гене IKBKG обнаруживаются у 70-80% пациенток с недержанием пигмента. Известна одна повторяющаяся протяженная делеция экзонов 4-10, которая составляет 80-90% всех мутаций в гене IKBKG. Остальные мутации включают как толчковые дефекты, так и другие протяженные перестройки гена. Степень проявления внешних признаков синдрома, в частности обширность и рисунок поражения кожи, зависит от индивидуального паттерна инактивации хромосом X в тканях, подтвержденных изменениями [2,4].

Известны редкие мягкие точковые мутации в гене IKBKG, которые не полностью инактивируют NF-κB, что позволяет выживать эмбрионам мужского пола, несущим мягкую мутацию. Фенотипически у таких мальчиков наблюдается не синдром Блоха-Сульцбергера, а гипогидротическая или ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (XL-HED/EDA-ID) либо с иммунодефицитом с остеопорозом и лимфедемой (XL-OL-EDA-ID). Женщины с подобными мягкими мутациями в гене IKBKG либо асимптоматичны, либо имеют слабо выраженные признаки недержания пигмента [4].

Дифференциальную диагностику следует проводить спидермией, герпетиформным дерматитом, токсикодермией, крапивницей, мастоцитозом, пигментным веррукозным невусом, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, синдромом Негели и т.д. [2,3].

Эволюция и прогноз, в общем, благоприятны; единственным последствием, остающимся после выздоровления, является кожная пигментация.

Лечение. Не существует эффективного лечения. Кортикостероидная терапия противодействует эозинофилии и улучшает на очень короткое время клиническое течение. Сразу же после окончания лечения клинические симптомы появляются снова, иногда даже с большей интенсивностью. Ультрафиолетовые лучи уменьшают кожную пигментацию, а витамин А в дозах 25 000 ед/в день в течение 30 дней уменьшает воспалительный процесс, но не влияет на пигментацию.

Приводим случай собственного наблюдения.

Девочка родилась 16.02.2015 года. Беременность первая, роды срочные. Масса тела при рождении 2770 гр. Наследственный анамнез не отягощен. На вторые сутки жизни на туловище появилась эритематозная сыпь, затем пузырьки и пузыри. Содержимое пузырей было прозрачное, после удаления содержимого образовывались корочки, а после их отделения оставались поверхностные эрозии.

В отделение патологии новорожденных девочка поступила в возрасте 1 месяца в связи с появлением псевдофурункулов на волосистой части головы, интоксикации. При пункции получено до 7 мл гноя. Лицо и слизистые покровы чистые. При осмотре ребенка обращал внимание полиморфизм кожного синдрома: участки эритематозно-папулезной сыпи, местами с корочками и эрозиями (фото 1 и 2), а также последствия предыдущей сыпи в виде пигментации (фото 3 и 4). Пигментные пятна коричневого цвета с более светлыми краями имели форму капель (брызги грязи), расположенных в виде ровных,

параллельных, полукруглых или извилистых лент; они двусторонние, симметричные и располагались преимущественно на животе и конечностях.

При дополнительном обследовании у девочки: в лейкограмме – лейкоцитоз (48,3 тысячи) с выраженной эозинофилией (от 48 до 76%). СОЭ - 6 мм. Эозинофилия развивалась параллельно с кожными воспалительными изменениями и уменьшалась одновременно с установлением пигментной стадии.

В общем анализе мочи, копрограмме изменений не выявлено. Мочевина более 6,7 ммоль/л, в динамике - 1,9 ммоль/л, креатинин - 46,3 ммоль/л. Билирубин общий - 10,3, из них непрямого - 7,35 мкмоль/л.

Поскольку при поступлении и в динамике свежих папул не было, бактериологического исследования содержимого пузырьков не проводилось. Реакция Вассермана отрицательная. Исследование крови (ПЦР) на TORCH - инфекции (вирус простого герпеса 1/2, вирус герпеса типа 6, цитомегаловирус и токсоплазма гондии) – отрицательные. Посев крови на стерильность – стерил.

При инструментальном обследовании по данным ЭХО-КГ диагностирован врожденный порок сердца: ДМПП с аневризмой в межпредсердную перегородку до 0,7 см, расширением правых камер сердца, высокой легочной гипертензией (64 мм вод. ст.), фракция выброса 63%. Ребенок осмотрен кардиохирургом, даны рекомендации по лечению и наблюдению.

При УЗИ внутренних органов (печени, селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, почек) интра- и параорганных патологических включений не выявлено, данные нейросонографии – без особенностей. Нормальная эхографическая картина вилочковой железы. При осмотре неврологом, окулистом и ортопедом патологических изменений не обнаружено.

Девочка консультирована дерматологом, в МГЦ педиатром-генетиком, клинический диагноз подтвержден.

Таким образом, после обследования ребенка выставлен заключительный диагноз: Синдром Блоха-Сульцбергера (шифр по МКБ X-P 83). Бактериальная инфекция новорожденного (абсцессы волосистой части головы, шеи, везикулопустулез). ВПС: ДМПП с аневризмой в межпредсердную перегородку, расширением правых камер сердца, высокой легочной гипертензией.

Проводимое лечение: антибактериальная терапия (в течение 10-ти дней), каптоприл, верошпирон, витамины, лаферобион, антигистаминные препараты. Местно – топикрем, экзамега.

Выписана девочка на 30 сутки с нормализовавшимися показателями крови и наличием двусторонних, линейных, симметрично расположенных (преимущественно на животе и конечностях) участков кожной пигментации (фото 5.6). Рекомендовано наблюдение дерматологом, окулистом, генетиком, неврологом, продолжить терапию, назначенную кардиохирургом и госпитализация в кардиохирургическую клинику в назначенные сроки.

Особенностью данного случая можно считать

превалирование кожного синдрома, отсутствие сопутствующей патологии со стороны ЦНС, глаз, наличие врожденного порока сердца, а также быструю смену стадий высыпаний на фоне терапии. Следует

отметить, что клинический диагноз в данном случае был поставлен при поступлении ребенка в стационар, а в последующем полностью подтвержден специалистами медико-генетического центра.



Рис.1, 2 Эритематозно-папулезные изменения на коже у девочки с участками корочек и эрозий



Рис.3, 4 Участки пигментации кожи у ребенка при поступлении



Рис.5, 6 Состояние кожных покровов в динамике (через 2 недели после поступления)

Література

1. Bloch Sulzberger syndrome (Incontinentia Pigmenti): a rare case report with dental defects / YU. Shankar, N. Fatima, MA. Kumar [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol.8(6). – P.1797-1806.
2. Neonatal incontinentia pigmenti: Six cases and a literature review / Y. Yang, Y. Guo, Y. Ping [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol.1689. – P.859-60.
3. Gonzalez EM. A 6-day-old male infant with linear band of skin-colored papules. Incontinentia pigmenti / EM. Gonzalez, CC DeKlotz, LF Eichenfield // *An Bras Dermatol.* – 2014. – Vol.89(3). – P.486.
4. Marques GF. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis / GF. Marques, CS. Tonello, JM. Sousa // *Acta Med Iran.* – 2013. – Vol.51(11). – P.805-10.

**ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ: СИНДРОМ
BLOCH-SULZBERGER**

О.В. Воробйова, О.К. Головка, Т.В. Лисенко***

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
(м. Київ, Україна),
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*,
Донецький обласний медико-генетичний центр**
(м. Донецьк, Україна)

Резюме. У статті представлений клінічний випадок спадкового захворювання у новонародженого - синдром BLOCH-SULZBERGER (сімейна форма нетримання пігменту). Особливістю даного випадку можна вважати превалювання шкірного синдрому, відсутність супутньої патології з боку ЦНС, очей, наявність вродженої вади серця, а також швидку зміну стадій висипу на тлі терапії. Клінічний діагноз був поставлений при надходженні дитини до стаціонару, а в подальшому повністю підтверджений фахівцями медико-генетичного центру.

У відділення патології новонароджених дівчинка поступила у віці 1 місяця. При огляді дитини звертав увагу поліморфізм шкірного синдрому: ділянки еритематозно-папульозного висипу, місцями з корочками і ерозіями, а також наслідки попереднього висипу у вигляді пігментації. Пігментні плями коричневого кольору зі світлішими краями мали форму крапель (бризки бруду), розташованих у вигляді рівних, паралельних, напівкруглих або звивистих стрічок; вони двосторонні, симетричні і розташовувалися переважно на животі і кінцівках. У периферичній крові - лейкоцитоз (48,3 тисячі) з вираженою еозинофілією (від 48 до 76%). Еозинофілія розвивалася паралельно зі шкірними запальними змінами і зменшувалася одночасно з встановленням пігментної стадії. Додатково діагностований порок серця. Дівчинка виписана на 30 добу з нормалізацією показників крові і наявністю двосторонніх, лінійних, симетрично розташованих (переважно на животі і кінцівках) ділянок шкірної пігментації.

Ключові слова: новонароджений; шкірний синдром; спадкове захворювання.

**CASE FROM PRACTICAL EXPERIENCE:
BLOCH-SULZBERGER SYNDROME**

O.V. Vorobyova, O. K. Golovko, T. V. Lysenko***

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine),
M. Gorky Donetsk National Medical University*,
Donetsk Regional Center of Medical Genetics**
(Donetsk, Ukraine)

Summary. The paper presents a clinical case of hereditary disease of the newborn - BLOCH-SULZBERGER syndrome (familial incontinentia pigmenti). The peculiarity of this case can be considered as the prevalence of cutaneous syndrome, lack of comorbidities of the CNS, the eyes, the presence of congenital heart disease, and quick change of stages of rash during therapy. The clinical diagnosis was made during admission of the child to the hospital, and later fully confirmed by the experts of medical genetic center.

A newborn girl was admitted to the department of pathology at the age of 1 month. Polymorphism of cutaneous syndrome attracted attention during the examination of the child: areas of erythematous-papular rash, sometimes with crusts and erosions, as well as the effects of previous eruptions in the form of pigmentation. Brown spots with lighter borders were in the form of drops (splashing mud), arranged in flat, parallel, semi-circular or winding tapes; they were bilateral, symmetrical and located mainly on the abdomen and legs. In peripheral blood leukocytosis (48.3 thousand) with marked eosinophilia (from 48 to 76%) was found. Eosinophilia developed parallel to the skin inflammatory changes and decreased at the same time pigment stage was detected. Heart defect was additionally diagnosed. The girl was discharged from the hospital on the 30th day with normalized blood counts and the presence of bilateral, linear, symmetrically arranged (mostly on the abdomen and extremities) areas of skin pigmentation.

Keywords: newborn; skin syndrome; hereditary disease.