

СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА. Часть I

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Диагностика заболеваний кожи у новорожденных нередко является сложной междисциплинарной проблемой. В статье изложены сведения о распространенности, генетических аспектах и наиболее типичных клинических проявлениях синдрома Блоха-Сулцбергера. Заболевание обнаруживается уже при рождении ребенка или в первые дни и недели жизни. Авторами описаны характерные проявления синдрома. Подробно представлены все стадии заболевания. Особенное внимание уделено дифференциальному диагнозу данного синдрома с другими сходными заболеваниями. Позволяют предположить наличие синдрома Блоха-Сулцбергера такие клинические проявления, как женский пол, линейное расположение сыпи, стабильность кожных проявлений, обширность поражения, стойкая эозинофилия, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии. Обсужден прогноз и аспекты медико-генетического консультирования семьи, в которой рожден ребенок с подобным заболеванием.

Ключевые слова: синдром Блоха-Сулцбергера, множественные пороки развития, дети, синдром недержания пигмента, наследственные заболевания кожи.

A. V. Sukalo, L. B. Zhydko, V. S. Zhogalskaya

BLOCH-SULZBERGER SYNDROME. Part I

Resume: diagnosis of skin diseases in infants is often difficult interdisciplinary problem. This article provides information about the prevalence of genetical aspects and the most common clinical manifestations of the syndrome Bloch-Sulzberger. The disease is detected already at the birth of the child or in the first days and weeks of life. The author describes manifestations characteristics of the Bloch-Sulzberger syndrome. All stages of the disease are presented in detale. Particular attention is paid to the differential diagnosis of this syndrome with similar conditions. They suggest the presence of Bloch-Sulzberger syndrome such clinical manifestations as female sex, linear rash location, the stages of skin manifestations, the vastness of the lesion, persistent eosinophilia, the absence of the effect of antibacterial therapy. The prognosis and aspects of medico-genetic counseling of the family in which a child with a similar disease is born is discussed.

Keywords: syndrome Bloch-Sulzberger, multiple malformations, children, pigment incontinence syndrome, inherited skin diseases.

Синдром Блоха-Сульцбергера является редко встречающимся генетическим заболеванием и относится к группе наследственно детерминированных болезней под общим названием «генодерматозы». Для этой группы болезней патогномичным признаком является поражение кожи и её производных: волос, ногтей, потовых и сальных желез. Большинство генодерматозов, в том числе и синдром Блоха-Сульцбергера, манифестируют в неонатальном периоде с признаков поражения кожи, что на клиническом уровне выглядит как инфекционный дерматит. Кожные проявления при синдроме Блоха-Сульцбергера наиболее схожи с неонатальной инфекцией кожи. В этой связи возникает необходимость дифференцировать наследственный синдром Блоха-Сульцбергера с инфекционным поражением кожи новорожденного генетически не детерминированным. Это продиктовано различными мерами лечебного воздействия, тактикой обследования, наблюдения, прогнозирования отдаленных клинических проявлений и генетических рисков.

Учитывая редкую, но постоянную встречаемость синдрома Блоха-Сульцбергера, малочисленную информацию о данной патологии в доступных литературных источниках, в статье собраны ведущие клинические проявления данной патологии с целью того, чтобы практикующие врачи могли комплексно оценивать имеющуюся симптоматику и своевременно диагностировать данное заболевание.

Недержание пигмента – редкий генодерматоз группы наследственных дисхромий. Швейцарский дерматолог Bruno Bloch (1926 г.) и американский дерматолог Marion Baldur Sulzberger (1928 г.) выделили это заболевание в самостоятельную нозологию (меланобластоз Блоха-Сульцбергера) [20]. В литературе синдром встречается под следующими названиями: недержание пигмента, линейный меланобластоз кожи, синдром Блоха-Сульцбергера, пигментный дерматоз тип Сименса-Блоха [3]. Болеют обычно только девочки. Отношение больных мальчиков и девочек составляет 6:210, частота болезни 1:75000. Предполагают аутосомно-доминантный тип передачи с манифестацией, ограниченной женским полом, и связанной с геном в X-хромосоме. Этот ген летален для мужских особей, что обуславливает спонтанные аборт у матерей [6, 17, 25]. Имеется предположение о влиянии на плод вирусной инфекции, внутриутробной интоксикации и аллергизации. Аллергическое происхождение связывают с выявлением у больных эозинофилии под действием интерлейкина-3, интерлейкина-5 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора, и их усиленной миграцией к очагу воспаления в коже. Отмечено также увеличение агранулоцитарных клеток-моноцитов, выделяющих колониестимулирующий фактор воспаления (GM-CSF), представляющий собой цитокин, что способствует ускоренной дифференцировке и созреванию в костном мозге эозинофилов с высвобождением фактора некроза опухолей (ФНО- α). В свою очередь, активированная клетка посредством колониестимулирующего фактора влияет на эозинофилию в крови через ядерный фактор воспаления (NF), что приводит к хемотаксису эозинофилов в очагах воспаления, аутоиммунной атаке на клоны клеток эктодермального происхождения [1, 4, 8, 11, 21].

В основе синдрома лежит мутация генов, картированных на X-хромосоме: в спорадических случаях – локус Xp 11.21 [25], в семейных – локус Xq28; редко – транслокации между X-хромосомой и аутосомой с вовлечением заинтересованных локусов и делеции короткого плеча X-хромосомы [17]. Тип наследования – X-сцепленный доминантный, летальный для лиц мужского пола. Распределение генотипов рассчитывается по законам менделевского наследования: 25 % – больных женского пола, 25 % – здоровых женского пола, 25 % – здоровых мужского пола, 25 % – внутриутробная гибель плодов мужского пола. Таким образом, большими рождаются только девочки с вероятностью заболевания 50 %. Мальчики рождаются здоровыми [17, 25]. В литературе описаны случаи синдрома Блоха-Сульцбергера у лиц мужского пола с хромосомным набором 47, XXV, когда в кариотипе присутствовала дополнительная X-хромосома, «обеспечивающая» жизнеспособность индивидуума [17]. Но существует мнение, что процесс развивается в результате мутации гена NEMO – модулятора нуклеарного фактора, локализованного в X-хромосоме (XQ28) [9, 17, 20].

Наличие популяции дефицитных по NEMO клеток приводит к апоптозу, вызываемому фактором некроза опухолей [18, 22].

В Республике Беларусь выявлено несколько случаев этой болезни. Заболевание обнаруживается уже при рождении ребёнка или в первые дни и недели жизни. В мировой литературе описано более 700 случаев данной патологии [7, 14, 17].

Для этого заболевания характерно поражение кожи в неонатальном периоде. Постепенно, по мере увеличения возраста ребёнка, происходит спонтанный регресс элементов сыпи, а у взрослых лиц остаточные проявления болезни могут исчезнуть.

Клиника характеризуется пёстрой картиной элементов сыпи, так как заболевание последовательно проходит 4 стадии развития [6, 7, 9, 14, 15, 17, 20].

I стадия – эритематозно-везикулёзная. Появляются пятна, волдыри, везикулы, пузыри, пустулы, располагающиеся линейно в виде полос вдоль нервных стволов (по линиям Блашко). Локализация элементов сыпи, в основном, в области боковых поверхностей туловища, на гибительных поверхностях конечностей.

II стадия – гипертрофическая. На инфильтрированном основании появляются лихеноидные, лентикулярные, бородавчатые, гиперкератотические папулы и бляшки, расположенные как симметрично, линейно, так и беспорядочно [17].

III стадия – пигментная. Характеризуется наличием не шелушащихся пятен коричнево-желтого цвета, сравнимых с брызгами грязи или следами отлива волн [5, 23] (рисунок 1–3).

IV стадия характеризуется участками депигментации и слабо выраженной атрофии. Стадийность элементов сыпи не всегда сохраняется.

Иногда, во второй половине первого года жизни, на фоне появляющейся пигментации вновь возникают высыпания, свойственные I и II стадиям. В периферической крови характерна эозинофилия (40–50 % и более), особенно для I и II стадий заболевания. Могут поражаться придатки кожи в виде истончения, обламывания волос, появления зон курчавости, алопеции, редких ресницы и бровей, изменений ногтей, которые становятся тусклыми, коричнево-бурого или сероватого цвета [25].

При гистопатологическом исследовании в I стадии в эпидермисе наблюдается спонгиоз, наличие эозинофильных гранулоцитов; в дерме – инфильтрат с эозинофилами и мононуклеарами. Во II стадии – акантоз, папилломатоз, гиперкератоз, наличие дискератических клеток; в дерме – воспалительный инфильтрат,



Рисунок 1. Шелушащиеся пятна коричнево-грязного цвета на голенях



Рисунок 2. Пятна коричнево-грязного цвета на туловище



Рисунок 3. Шелушащиеся пятна коричнево-грязного цвета на туловище

содержащий меланофаги. В III стадии – уменьшение пигмента в клетках базального слоя эпидермиса, которые дистрофически изменены, вакуолизованы; в дерме, в верхней её части, происходят массивные отложения меланина в макрофагах. При гистопатологическом исследовании в IV стадии наблюдаются участки линейной атрофии, очаговый гипогидроз [1, 7, 24].

I и II стадии заболевания, имеющие место, как правило, в первые 2–3 месяца жизни, соответствуют синдрому Асбо-Хансена, так называемому «буллезному кератогенному эозинофильному дерматиту девочек».

У некоторых детей клиническая картина болезни ограничивается поражением кожи и её придатков с постепенным регрессом, вплоть до исчезновения их в период полового созревания. Это соответствует легкому течению заболевания и не требует специального лечения.

Тяжёлое течение заключается в системном поражении, прежде всего, нервной системы. Это проявляется судорожным синдромом, спастической паралигией, умственной отсталостью, которая наблюдается в 16 % случаев [13, 19]. Отмечаются микроцефалия, гидроцефалия, менингит, эпилепсия, спастические параличи, олигофрения, задержка физического развития ребенка. Поражаются глаза: увеит, катаракта, кератит, пигментный ретинит, нистагм, птоз, синие склеры, анизокория, страбизм, миопия, отслойка сетчатки, недоразвитие слезопроизводящего аппарата, воспаление зрительного нерва и его атрофия, вплоть до слепоты. Встречаются деформации ушных раковин. Имеются поражения ногтей: дистрофия, онихотрихоз. Важным признаком, позволяющим установить ретроспективный диагноз в старшем возрасте и у взрослых после исчезновения кожных симптомов, являются аномалии зубов в виде изменения цвета эмали, микродентии, диастемы, отсутствия отдельных зубов (рисунок 4). Наблюдаются патологические отклонения со стороны скелета (лишние или недостающие позвонки и ребра, укорочение конечностей) [6, 25], изменения костей черепа. Могут отмечаться поражения внутренних органов (аномалии почек, врожденные пороки сердца).

Одной из характерных особенностей болезни у детей грудного возраста, особенно у новорожденных и в первые месяцы жизни, является снижение иммунитета, что сопровождается множественными инфекциями респираторных, мочевыделительных, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Эти инфекции нередко приводят к сепсису и летальному исходу.

Дифференциальный диагноз синдрома Блоха-Сулцбергера проводится с пиодермией, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, герпетическим дерматитом, токсидермией, крапивницей, мастоцитозом, пигментным и веррукозным невусами.

Дифференциальная диагностика зависит от стадии заболевания. При первой (воспалительной) стадии приходится исключать буллезные дерматозы, такие как простой пузырьковый лишай новорожденных, для которого характерен полиморфизм

высыпаний – пятна, папулы, пузырьки, которые при этом заболевании располагаются группами, часто процесс генерализуется, состояние ребенка тяжёлое. Выделяют три формы буллезного дерматоза: с высыпаниями на коже и слизистых, поражением глаз и центральной нервной системы. Это потенциально летальное заболевание. Пол не имеет значения [12].

Синдром Блоха-Сулцбергера также необходимо дифференцировать с поражением вирусом ветряной оспы. Ветряная оспа новорожденных – тяжёлая инфекция, характеризующаяся множеством мелких пятнистых, папулезных и везикулёзных элементов, быстро покрывающихся корками.

Из других инфекционных заболеваний у новорожденного могут быть стафилококковая (эпидемическая) и сифилитическая пузырчатка. При эпидемической пузырчатке пузыри появляются на фоне яркой разлитой эритемы, быстро вскрываются, эрозии сливаются, окаймлены обрывками эпидермиса. Состояние ребенка тяжёлое, требующее реанимационных мероприятий. Болеют и девочки, и мальчики. Сифилитическая пузырчатка, как проявление раннего врожденного сифилиса, характеризуется образованием пузырей на инфильтрированном основании, не сливающихся, локализующихся преимущественно на ладонях и подошвах. Состояние ребенка, так же как и при синдроме Блоха-Сулцбергера, вполне удовлетворительное [4].

Из неинфекционных заболеваний этого периода жизни у ребенка следует исключить буллезный эпидермолиз, а именно – тип Кёбнера, Даулинга-Меараи, простой буллезный эпидермолиз с мышечной дистрофией. При этих заболеваниях имеются обширные эрозии, покрытые спавшимися покрышками пузырей в местах соприкосновения с пеленками, памперсами, и в местах трения. При некоторых формах эпидермолиза имеются некритические струпы. Свежие буллезные элементы удается увидеть редко [4, 16, 26].

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия отличается появлением крупных дряблых пузырей с последующим отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий, наличием гиперкератоза и шелушения на ладонях и подошвах, тяжёлым состоянием ребенка.

Большую трудность в дифференциальной диагностике представляет собой исключение линейного IgA-зависимого дерматоза у детей, клиническая картина которого наиболее сходна с воспалительной стадией синдрома Блоха-Сулцбергера (пузыри с плотной покрышкой, линейно расположенные).

Герпетический дерматит Дюринга, характеризующийся группами полиморфных высыпаний, среди которых есть буллезные и везикулёзные элементы, также может в какой-то степени напоминать синдром Блоха-Сулцбергера. Менее похоже высыпание при буллезном пемфигиде, буллезные высыпания при врожденной красной волчанке, буллезном варианте мастоцитоза, акантолитической пузырчатке [4, 16].

При постановке диагноза учитываются все составляющие компоненты: анамнез (наследственность, течение беременности, наличие выкидышей или мертворожденных детей у матери, их пол); объективные данные (клиническая картина, критерии диагностики). При веррукозных разрастаниях и гиперпигментации синдром Блоха-Сулцбергера дифференцируют с невусами, дискератозом Дарье, вульгарными бородавками, реже – с доброкачественной пузырчаткой Хейли. Прогноз при синдроме Блоха-Сулцбергера зависит от степени вовлеченности других (экстракутанных) органов и систем, а также от стадии заболевания.

Специфических методов терапии данного заболевания нет. В стадии воспалительных явлений используется симптоматическая наружная терапия (водные анилиновые красители, антисептические растворы и присыпки). При генерализации процесса возможно назначение дезинтоксикационных средств, системных антибиотиков, редко – глюкокортикостероидов. В стадии веррукозных разрастаний рекомендованы кератолитические препараты, наружные, а иногда и системные ароматические ретиноиды. При наличии пиодермии, сопутствующих инфекций бронхолегочной системы, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и других органов, проводят антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, применяют инъекции гамма-глобулина, инфузии альбумина, плазмы, гемодеза.



Рисунок 4. Аномалии зубов в виде микродентии, диастемы, тремы

При тяжелом течении назначают глюкокортикоидные гормоны по 0,5–1,0 мг/кг массы тела (в расчете на преднизолон) в течение 2–3 недель с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены. Целесообразна витаминотерапия: внутрь ретинола ацетат, витамины группы В (В1, В2, В5, В6), аскорбиновая кислота – курсами в течение 1–1,5 месяца. Для профилактики пиодермии элементы сыпи смазывают 3–4 раза в день 1–2 % водными или спиртовыми растворами анилиновых красителей (фуксин, бриллиантовый зеленый, метиленовый синий) и, в последующем, глюкокортикоидными мазями (преднизолон, триамцинолон, лоринден, флуоцинолона ацетонид) [3].

Прогноз при лёгких формах данного заболевания благоприятный, нередко отмечается спонтанное разрешение высыпаний. При тяжёлых формах прогноз серьезен, так как заболевание может привести к инвалидизации с раннего детства и быстрому летальному исходу. Поэтому для своевременной диагностики синдрома Блоха-Сульцбергера большое значение имеет знание врачами различных специальностей, работающих с детьми, всего спектра клинических проявлений заболевания. Данные анамнеза, постепенное стадийное изменение клинической картины заболевания с возрастом, лабораторные данные позволяют поставить правильный диагноз. Эффективность профилактики заболевания и реабилитации пациентов с неодерматозами зависит от совместных усилий генетиков, неонатологов, неврологов, офтальмологов, дерматологов и педиатров.

Литература

1. Белецкая, Л. В., Махнева Н. В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). – М.: МНПИ, 2000. – С. 5–9.
2. Зверькова, Ф. А. Болезни кожи детей раннего возраста. – СПб.: Сотис, 1994. – 235 с.
3. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блиникова. – М., 1996. – 416 с.
4. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика / В. А. Баязин, М. И. Кравченко, Н. А. Фомина-Чертоусова. – Элиста: Джангар. – 2001. – 92 с.
5. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko / K. S. Nehal, R. PeBenito, S. J. Orlov // Arch. Dermatol. – 1996. – Vol. 132. – P. 1167–1170.
6. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients / F. Fusco, G. Fimiani, G. Tadini [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56. – P. 264–267.
7. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti / S. Hadj-Rabia, D. Froidevaux, N. Bodak [et al.] // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139. – P. 1163–1167.
8. Expression of eotaxin, an eosinophilselective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti / S. Jean-Baptiste, E. A. O'Toole, M. Chen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2002. – Vol. 127. – P. 470–478.
9. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti / A. Smahi, G. Courtois, P. Vabres // Nature. – 2000. – Vol. 405. – P. 466–472.

10. Immunohistochemical examination of P-cadherin in bullous and acantholytic skin diseases / A. Kovacs, E. Schmidt, A. Begany [et al.] // Acta Dermatol. Venereol. – 2004. – Vol. 84. – P. 116–119.

11. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology / A. Berlin, A. Paller, L. Chan // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 169–187.

12. Incontinentia pigmenti: an extensive second episode of a 'first-stage' vesiculobullous eruption / R. L. Van Leeuwen, M. Wintzen, M. C. Van Praag // Pediatric. Dermatol. – 2000. – Vol. 17. – P. 70–72.

13. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients / I. Pascual-Castroviejo, S. I. Pascual-Pascual, R. Velazquez-Fragua [et al.] // Neurologia. – 2006. – Vol. 21. – P. 239–248.

14. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases / B. J. Kim, H. S. Shin, C. H. Won [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2006. – Vol. 21. – P. 474–477.

15. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives / T. A. Phan, O. Wargon, A. M. Turner // Clin. Exp. Dermatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 474–480.

16. Incontinentia pigmenti. Do you know this syndrome? / I. B. Succi, F. C. Rosman, E. F. Oliveira // An. Bras. Dermatol. – 2011. – Vol. 86.3. – P. 608–610.

17. Incontinentia pigmenti in a boy with XXV mosaicism detected by fluorescence in situ hybridization / L. M. Franco, J. Goldstein, N. S. Prose [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 5. – P. 136–138.

18. Incontinentia pigmenti in newborn with NEMO mutation / Y. Lee, S. Kim, K. Kim, M. Chang // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26. – P. 308–311.

19. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti / A. Hennel, P. G. Ekert, J. J. Volpe [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2003. – Vol. 29. – P. 148–150.

20. Isolated recurrence of vesiculobullous incontinentia pigmenti in a schoolgirl / S. Darne, A. J. Carmichael // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 15. – P. 600–602.

21. NF- κ B-related genetic diseases / G. Courtois, A. Smahi // Cell. Death. Differ. – 2006. – Vol. 13. – P. 843–851.

22. Multiple pathogenic and benign genomic rearrangements occur at a 35 kb duplication involving the NEMO and LAGE2 genes / S. Aradhya, T. Bardaro, P. Galgoczy [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10. – P. 2557–2567.

23. Paller, A. S., Mancini A. J. Disorders of both hypopigmentation and hyperpigmentation / In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, 3rd ed. Eds. A. S. Paller, A. J. Mancini. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. – P. 280–283.

24. Postnatal lethality of P-cadherin/desmoglein 3 double knockout mice: demonstration of a cooperative effect of these cell adhesion molecules in tissue homeostasis of stratified squamous epithelia / J. M. Lenox, P. J. Koch, M. G. Mahoney [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 114. – P. 948–952.

25. Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients / S. Thakur, R. D. Puri, S. Kohli [et al.] // Indian. J. Med. Res. – 2011. – Vol. 133. – P. 442–445.

26. Vesicular rash in a newborn / A. Nogueira, C. Lisboa, C. Eloy [et al.] // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. – P. 330.