

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.5-003.8

*Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., Кузьмина А.Т., Большедворская Е.Г.***КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМА БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА (НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА) У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

Аннотация. Синдром Блоха-Сульцбергера, или недержание пигмента – это генетическое заболевание, относящееся к группе системных меланобластозов. Встречается редко, по данным литературных источников частота заболевания 1 случай на 75 тысяч рожденных детей.

Впервые заболевание было описано Garrod и Adamson в 1906 г. Bloch (1926) и M. Sulzberger (1928) выделили это заболевание в самостоятельную нозологию (меланобластоз Блоха-Сульцбергера) [1]. Болеют почти исключительно девочки, так как развитие патологии связано с X-хромосомой. В основе болезни лежит мутация гена NEMO в участке Xq28, который кодирует фактор транскрипции NF-κ-B. В результате мутации базальные клетки эпидермиса не способны удерживать пигмент меланин, который скапливается в меланофорах дермы и межклеточных пространствах [1, 5]. Клинически это проявляется воспалением и высыпанием везикулезных элементов. Процесс развивается при рождении или в первые дни, недели жизни ребенка. Заболевание протекает в несколько стадий, которые последовательно сменяют друг друга. Кроме поражения кожных покровов у пациентов с недержанием пигмента встречаются нарушения со стороны нервной системы (эпилепсия, гидроцефалия, задержка психоречевого развития, олигофрения), атрофия зрительного нерва (слепота), косоглазие, кератиты, различные аномалии костной системы, дистрофия зубов, волос, ногтей [3, 4, 6].

В данной статье изложен клинический случай синдрома Блоха-Сульцбергера у новорожденной девочки. Данное заболевание обнаружено сразу после рождения: у девочки визуализируются обрывки эпителия, поверхностные эрозии, мелкие везикулы, расположенные группами, плотные с желтоватым содержимым. Данные элементы располагались на правом предплечье, правом бедре, волосистой части головы в области затылка, без выраженной гиперемии. В динамике на фоне проводимого лечения пузыри и везикулы вскрывались с образованием эрозий и корок. Диагноз синдрома Блоха-Сульцбергера в данном случае был поставлен на основании данных клинического наблюдения, функциональных и лабораторных исследований, т.к. не было возможности проведения гистологического и молекулярно-генетических исследований. Для подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения консультированы с ФГБУ НМИЦ им. Кулакова.

Ключевые слова: недержание пигмента, синдром Блоха-Сульцбергера, наследственное заболевание кожи, новорожденный, клинический случай,

*Alekseeva S.N., Egorova V.B., Munkhalova Ya.A., Kuzmina A.T., Bolshedvorskaya E.G.***CLINICAL CASE: BLOCH-SULZBERGER SYNDROME (PIGMENT INCONTINENCE) IN A NEWBORN CHILD**

Abstract. Bloch-Sulzberger syndrome, or pigment incontinence, is a genetic disorder that belongs to the group of systemic melanoblastoses. According to literary sources, with the incidence of 1 case per 75 thousand children born, it is a rare disease. The process was first described by Garrod and Adamson in 1906 [2]. Bloch (1926) and Sulzberger (1928) identified this disease as an independent nosology (Bloch-Sulzberger melanoblastosis) [1]. Almost exclusively girls are affected, since the development of the pathology is associated with the X chromosome. The disease is based on a mutation of the NEMO gene in the Xq28 region, which

encodes the transcription factor NF- κ -B. As a result of the mutation, the basal cells of the epidermis are unable to retain the melanin pigment, which accumulates in the melanophores of the dermis and intercellular spaces [1, 5]. Clinically, this is manifested by inflammation and rash of vesicular elements. The process develops at birth or in the first days, weeks of the child's life. The disease occurs in several stages, which successively replace each other. In addition to skin lesions, patients with pigment incontinence have disorders of the nervous system (epilepsy, hydrocephalus, delayed psychomotor development, oligophrenia), optic nerve atrophy (blindness), strabismus, keratitis, various anomalies of the skeletal system, dystrophy of teeth, hair, nails [3, 4, 6]. This article presents a clinical case of Bloch-Sulzberger syndrome in a newborn girl. This disease was detected immediately after birth: the girl has visualized epithelial fragments, superficial erosions, small vesicles located in groups, dense with yellowish contents. These elements were located on the right forearm, right thigh, scalp in the occipital region, without pronounced hyperemia. In dynamics, against the background of the treatment, blisters and vesicles opened with the formation of erosions and crusts. The diagnosis of Bloch-Sulzberger syndrome in this case was made on the basis of clinical observation data, functional and laboratory studies, since it was not possible to conduct histological and molecular genetic studies. To confirm the diagnosis and determine further treatment tactics, we consulted with the Federal State Budgetary Institution N.N. Kulakov National Medical Research Center.

Keywords: pigment incontinence, Bloch-Sulzberger syndrome, hereditary skin disease

Введение. Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента – НП) – редкий Х-сцепленный доминантный генодерматоз, который чаще поражает лиц женского пола и практически всегда приводит к внутриутробной гибели плода мужского пола. Лишь единичные сообщения свидетельствуют о наличии клинико-лабораторных симптомов недержания пигмента у мальчиков. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1 на 75 тыс. новорожденных [4].

Для генодерматозов 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 отдалённых клинических проявлений и генетических рисков.

Клиническая картина в своем развитии проходит четыре стадии:

I стадия – (воспалительная или везикуло-буллезная) характеризуется появлением пузырьков, пузырей, эритематозных уртикарноподобных распространенных высыпаний сразу после рождения или в первые 2 недели жизни ребенка. Высыпания разрешаются и одновременно появляются вновь. Высыпания, имея тенденцию к группировке, формируют линейную форму на коже конечностей и циркулирующую (круговую) – на туловище. В большинстве случаев везикулам или пустулам предшествует эритема, которая может развиваться на любой части тела, кроме лица. Из лабораторных показателей обращает на себя внимание эозинофилия в общем анализе крови и содержимом пузырей [4, 6].

II стадия (веррукозная) – развивается обычно в возрасте 2–3 месяцев, иногда даже без предшествующих изменений кожи, и характеризуется появлением узелков с гиперкератотическими веррукозными разрастаниями. На ладонях и подошвах может быть выраженный гиперкератоз. Продолжительность веррукозной стадии составляет несколько недель. В 80 % случаев к 6 месяцам жизни ребенка кожные высыпания регрессируют с появлением дистрофии ногтей и аномальным прорезыванием зубов [4, 6].

III стадия (гиперпигментация) – обычно диагностируется в 5–6 месяцев. Для нее характерно появление пигментных пятен с сетчатым ветвистым рисунком коричневатого-желтого или сероватого цвета с четкими границами, которые обычно сравнивают с «брызгами грязи», «за-

вихрениями», «звездчатым узором». Как правило, пятна гиперпигментации в виде линейных и/или циркулирующих форм располагаются вдоль линии Блашко. При этом наиболее выраженная коричневая окраска наблюдается на коже туловища. Нередко наблюдается локальное проявление болезни на коже в области ягодич и естественных складок (подмышечная и паховая области) [4, 6].

IV стадия (гипопигментация и атрофия) – очаги гиперпигментации сменяются очагами гипопигментации, иногда с поверхностной атрофией преимущественно на коже конечностей, с отсутствием на этих участках волос [4].

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, коричневатого-бурого или сероватого цвета [3].

Помимо поражения кожи характерны и другие дефекты. Могут развиваться поражения зрительного анализатора – косоглазие, нистагм, кератиты, катаракта, отслойка сетчатки, которая может возникнуть на первом году жизни, атрофия зрительного нерва. Нарушения со стороны нервной системы – эпилепсия, олигофрения, парезы, спастические параличи. Пороки сердца, легочная гипертензия. Дистрофия ногтей, зубов, асимметрия грудной клетки, добавочный сосок, алопеция [1].

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 [2].

Дифференциальный диагноз синдрома Блоха-Сульцбергера проводится с пиодермией, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, герпетиформным дерматитом, токсидермией, крапивницей, мастоцитозом, пигментным и веррукозным невусами [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Новорожденная девочка Г. рожденная от 7-й беременности, протекавшей во второй половине с угрозой прерывания, с нарушением маточно-плацентарного кровотока 1Б степени, внутриутробной задержкой развития плода 1 степени. По УЗИ скринингам пороков развития обнаружено не было. Наследственность не отягощена. Роды 4-е на 37 неделе, естественные, в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении 2350 г, длина тела 48 см.

Высыпания на теле имеются с рождения: в области верхних и нижних конечностей (бедро, голени, предплечья, внутренняя часть плеча), при рождении в виде обрывков эпителия, поверхностные эрозии, мелкие везикулы, сгруппированные, плотные с желтоватым содержимым единичные на правом предплечье, правом бедре, волосистой части в области затылка, без выраженной гиперемии. Высыпания подсохли в виде тонких серозно-гнойных корочек, местами эпителизованы. Лицо, шея, ладони, подошвы, слизистые оболочки свободны от высыпаний с рождения. Далее начали появляться новые элементы в виде эритемы на туловище. Новые элементы на бедрах и руках, преимущественно во внутренней поверхности в виде эритемы и мелких везикул с прозрачным или желтым содержимым. В общем анализе крови отмечалась эозинофилия до 13 % с 5 суток жизни, на 9 сутки жизни подъем эозинофилов до 20 %. В содержимом пузырей – эозинофилы сплошь, нейтрофилы и лимфоциты 3-5 в поле зрения. Маркеры воспаления отрицательные. Ребенок с рождения был на антибактериальной терапии Ампициллин/Сульбактам 75мг/кг/сут., № 7. Кожные покровы обрабатывали раствором KMgO4

5 %, фуорцином. На 8 сутки участки высыпаний с положительной динамикой. После отмены антибактериальной терапии на 9 сутки жизни количество везикул на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы увеличилось, элементы с желтым содержимым располагались группами. На 9 сутки ребенок из центральной районной больницы был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Перинатального центра, ГАУ «РБ № 1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с диагнозом: Внутриутробное инфицирование плода. Врожденный везикулопустулез? Ихтиоз? Токсическая эритема?

При поступлении масса тела 2270 г, состояние расценивается как средней степени тяжести, двигательная активность ребенка средняя, мышечный тонус физиологический, врожденные рефлексы вызываются. Тремора, клонусов и судорог не наблюдается. Кожные покровы бледно-розовые, на внутренних поверхностях верхних и нижних конечностей, больше справа расположены множественные плотные подвижные подкожные образования d 0,2-0,3-0,5 см, местами единичные, местами слившиеся, при натяжении кожа желтоватого цвета (рис. 1, 2). На волосистой части головы: на затылочной, на теменной областях угасающие элементы. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системы патологии нет.



Рис. 1



Рис. 2

По анализам крови при поступлении у ребенка выявляется эозинофилия до 12 % и сохраняется в течении всего периода наблюдения с однократным подъемом до 40 %. Маркеры воспаления отрицательные. Мазок из везикул: нейтрофилы 8-10 в п/зр (единично), лимфоциты 4 в п/зр (0 – 10), эозинофилы 15-20 в п/зр (единично). Анализы на ИФА и ПЦР ВУИ отрицательные. Бактериологически в посевах из раневого отделяемого нет роста. Инструментально: НСГ, УЗИ ОБП, УЗИ ТБС без патологии.

Ребенок проконсультирован дерматовенерологом, генетиком, офтальмологом и неврологом. На основании жалоб, клинических проявлений ребенку был установлен диагноз Q82.3 Недержание пигмента [incontinentiapigmenti]: синдром Блоха-Сульцбергера 1 стадия.

Лечение в отделении проводилось по рекомендациям главного внештатного дерматовенеролога РС (Я) Саввиной Н.А. С антигистаминной целью по КР «Атопический дерматит», 2020, назначен препарат OffLabel Диметинден (Фенистил) 100 мкг/кг. После повышения эозинофилии до 40 % в крови антигистаминная терапия продолжена препаратом Хлоропирамин (Супрастин) 0,2 мл в/м однократно.



Рис. 3, 4, 5. Динамика сыпи на фоне лечения, 15-е сутки жизни

Кроме того, по рекомендациям ФГБУ «НМИЦ АГИП им. академика В.И. Кулакова» наружно были назначены: на область мокнущих везикул – мирамистин; на область плотных везикул (примочки) – «Циндол» болтушка (перед использованием встряхнуть), наносили палочкой 3 раза в день; на область плотных инфильтрированных папул – «Декспантенол» крем не реже 3 раз в день. При подсыхании элементов проводили купание с маслом для душа А-dermaЭкзомега, ежедневно.

За период наблюдения в стационаре кожные покровы в динамике линейная эритематозно-везикулезная сыпь по большей части с положительной динамикой, остаются единичные несозревшие элементы с содержимым желтого цвета. На месте старых везикул остались участки гиперпигментации.



Рис. 6, 7, 8, 9. Состояние кожных покровов на фоне лечения перед выпиской

Ребенок в возрасте 23 суток выписался домой под активное наблюдение участкового педиатра по месту жительства. Рекомендовано проведение генетического исследования, а именно молекулярной диагностики синдрома Блоха-Сульцбергера в центре молекулярной генетики (Москва) в виде поиска частых мутаций в гене *IKBKG*, наблюдение генетика, дерматолога, невролога, офтальмолога и наблюдение в отделении катамнеза ПНЦ ЯРКБ г. Якутска, учитывая тяжесть основного заболевания и отсутствие специалистов по месту жительства. В отделении маму обучили особенностям ухода за кожей ребенка.

Заключение. Диагностика наследственной патологии кожи нередко вызывает трудности в связи с редкостью заболеваний, поэтому приведенное клиническое наблюдение имеет целью привлечение внимания широкого круга специалистов, прежде всего неонатологов, дерматологов, невропатологов к проблеме врожденных и наследственных заболеваний, сопровождающихся поражением кожи. В приведенном наблюдении, даже отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований, анализ данных клинического наблюдения, функциональных и лабораторных исследований позволили установить у ребенка клинический диагноз: синдром Блоха-Сульцбергера, 1 стадия. Тем не менее, молекулярно-генетическая диагностика очень важна для определения правильной тактики ведения ребенка и дальнейшего медико-генетического прогноза по рождению здоровых детей в семье.

Литература

1. Детская дерматология. Справочник под ред. Д.П. Кроугука, А.Дж. Мангини, пер. с англ. Под ред. Н.Г. Короткого. М: Практическая медицина, 2010. – С. 468-473.
2. Джонсон Р.А. Детская дерматология. Цветной атлас, справочник. Пер. с англ / Р.А. Джонсон, Кейн Кей Шу-Мей, П.А. Лио, А. Дж. Стратигос. – М.: Бином, 2011. – С. 229-232.
3. Кудлач А.И. Синдром Блоха-Сульцбергера: этиологические, патогенетические и клинические особенности поражения центральной нервной системы/ А.И. Кудлач, Л.В. Шалькевич// Международный неврологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 9-15.
4. Махнева Н.В., Тарасова З.М., Нароган М.В., Давиденко Е.Б., Бобров М.А., Хохлова Т.Н., Тамазян Г.В., Малиутина Л.В., Захарова Н.И., Белецкая Л.В. Синдром Блоха-Сульцбергера (клинико-иммунопатологическое наблюдение) // Клиническая дерматология и венерология, 2013. – № 11(6). – С. 36-45.
5. Щава С.Н., Шишкина М.А. Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 441-447. doi: 10.17816/dv470286
6. Berlin A.L. Incontinentiapiigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology / A.L. Berlin, A.S. Paller, L.S. Chan // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – № 47. – P. 169-187.
7. Nirmalasari D.A., Tabri F., Wasposito N., et al. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: A case report // Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. 2022. Vol. 31, N 1. P. 39–41.

References

1. Detskaia dermatologiya. Spravochnik pod red. D.P. Krouguka, A.Dzh. Mangini, per. s angl. Pod red. N.G. Korotkogo. M: Prakticheskaya meditsina. – 2010. – S. 468-473.
2. Dzhonson R.A. Detskaia dermatologiya. Tsvetnoi atlas, spravochnik. Per. s angl / R.A. Dzhonson, Kein Kei Shu-Mei, P.A. Lio, A. Dzh. Stratigos. M.: Binom, – 2011. – S. 229-232.
3. Kudlach A.I. Sindrom Blokha-Sul'tsbergera: etiologicheskie, patogeneticheskie i klinicheskie osobennosti porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy/ A.I. Kudlach, L.V. Shal'kevich. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. – 2015. – № 5. – S. 9-15.
4. Makhneva N.V., Tarasova Z.M., Narogan M.V., Davidenko E.B., Bobrov M.A., Khokhlova T.N., Tamazian G.V., Maliutina L.V., Zakharova N.I., Beletskaya L.V. Sindrom Blokha-Sul'tsbergera (kliniko-immunopatologicheskoe nabludenie). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, – 2013. – № 11(6). – S. 36-45.

5. Shchava S.N., Shishkina M.A. Sindrom Blokha–Sul'tsbergera (nederzhanie pigmenta) // Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 441–447. doi: 10.17816/dv470286
6. Berlin A.L. Incontinenti pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology / A.L. Berlin, A.S. Paller, L.S. Chan. J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – № 47. – P. 169–187.
7. Nirmalasari D.A., Tabri F., Wasposito N., et al. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: A case report. Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. – 2022. – Vol. 31. – N 1. – P. 39–41.

Сведения об авторах

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по неонатологической помощи Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ№ 1 – НЦМ им. М.Е.Николаева» г. Якутска, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

ALEKSEEVA Sargylana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Neonatological Care of the Perinatal Center of the State Autonomous Institution of Republic Sakha (Yakutia) “Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev NCM”; Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

EGOROVA Vera Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – кандидат медицинских наук, зав. каф. педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

MUNKHALOVA Yana Afanasyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the department Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

КУЗЬМИНА Александра Терентьевна – врач неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ№ 1 НЦМ им. М.Е. Николаева».

KUZMINA Alexandra Terentyevna – neonatologist, Department of Pathology of Newborns and Premature Babies No. 2, Perinatal Center, Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev NCM.

БОЛЬШЕДВОРСКАЯ Екатерина Геннадьевна – ординатор каф. педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», специальность «Неонатология».

BOLSHEDVORSKAYA Ekaterina Gennadyevna – resident, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.