

## Тяжелая форма синдрома Блоха—Сульцбергера у новорожденного ребенка

Т.И. Черникова, Л.А. Шепилов, Т.Н. Васина, Т.И. Зубцова, С.Н. Ставцева, А.В. Вислобоков

Детская областная клиническая больница им. З.И. Круглой, Орел; Орловский медицинский институт

### Severe Bloch—Sulzberger syndrome in a newborn baby

T.I. Chernikova, L.A. Shepilov, T.N. Vasina, T.I. Zubtsova, S.N. Stavtseva, A.V. Vislobokov

Z.I. Kruglaya Regional Children's Clinical Hospital, Orel; Orel Medical Institute

Диагностика заболеваний кожи у новорожденных нередко является сложной междисциплинарной проблемой. В статье приведены данные литературы и собственное клиническое наблюдение новорожденного ребенка с редким генным дерматозом — синдромом Блоха—Сульцбергера. Особенностью наблюдения явилось развитие заболевания сразу после рождения ребенка, сложная дифференциальная диагностика. Вовлечение в процесс центральной нервной системы в виде эпилептического синдрома обуславливает тяжесть состояния пациента и серьезно влияет на прогноз течения заболевания. Обсуждаются вопросы углубленных исследований с использованием молекулярно-генетических технологий, повышающих ценность медико-генетического консультирования семьи.

*Ключевые слова:* новорожденные, дерматозы, эпидермис, синдром Блоха—Сульцбергера, синдром недержания пигмента, эпилептический синдром.

The diagnosis of neonatal skin diseases is often a complicated interdisciplinary problem. The authors present the data available in the literature data and their clinical observation of a newborn baby with Bloch—Sulzberger syndrome, a rare genetic dermatosis. The specific feature of the observation is the development of the disease immediately after birth and its complex differential diagnosis. Central nervous system involvement as epilepsy syndrome determines the severity of the patient's condition and seriously affects the prognosis of the disease. The issues of in-depth studies using molecular genetic technologies that enhance the value of medical genetic counseling to the family are discussed.

*Key words:* newborn infants, dermatoses, epidermis, Bloch—Sulzberger syndrome, incontinentia pigmenti, epilepsy syndrome.

Кожные болезни новорожденных и детей раннего возраста отличаются значительным многообразием в связи с особенностями морфологии и функции кожи. По мнению П. Г. Хегера [1], эти заболевания могут быть разделены на группы: транзиторные кожные заболевания, везикулопустулезные и пятнисто-папулезные экзантемы, фигурные эритемы, кожные заболевания при дефиците цинка, неонатальная эритродермия, заболевания подкожной жировой клетчатки, врожденная аплазия кожи, фокально-дермальная гипоплазия, пеленочный дерматит. Среди них несомненное внимание привлекают наследственные болезни, которые кроме кожных симптомов

могут сопровождаться поражением различных органов и систем. Диагностика этих заболеваний нередко является сложным процессом с участием врачей различных специальностей — педиатров, неонатологов, дерматологов, генетиков, неврологов, окулистов и др.

В ряду наследственной патологии особый интерес представляет синдром Блоха—Сульцбергера, или синдром недержания пигмента. Описанное более века назад (Garrod A., 1906; Bloch B., 1926; Sulzberger M., 1927) заболевание является редким генодерматозом, встречается преимущественно у девочек (генная мутация летальна для плодов мужского пола). Частота синдрома составляет 1 на 10 000 девочек или 1 на 97 000 новорожденных. В литературе описано более 650 случаев синдрома [2]. Тип наследования X-сцепленный доминантный. 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 [3]. Высказывались предположения о влиянии на плод вирусной инфекции, внутриутробной интоксикации и аллергии [4].

Для синдрома Блоха—Сульцбергера характерно сочетание кожных и внекожных признаков [5]. Кож-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 5:59–62

Адрес для корреспонденции: Черникова Татьяна Ивановна — врач-неонатолог инфекционно-боксованного отделения для новорожденных Детской областной клинической больницы им. З.И. Круглой  
Шепилов Леонид Александрович — зав. инфекционно-боксованным отделением для новорожденных той же больницы  
Ставцева Светлана Николаевна — врач-генетик той же больницы; асс. каф. педиатрии с курсом детской хирургии Орловского медицинского института

Васина Тамара Николаевна — к.м.н., доц. зав. той же каф.

Зубцова Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. той же каф.

Вислобоков Андрей Витальевич — д.м.н., проф. той же каф.

302019 Орел, ул. Октябрьская, д. 4

ные изменения появляются у детей при рождении или в первые недели жизни и имеют фазность патологического процесса (см. таблицу).

При инфекционных заболеваниях в раннем возрасте разрешившиеся кожные очаги у пациентов могут появляться вновь. В I стадии заболевания эозинофильные инфильтраты в коже могут сопровождаться лейкоцитозом и эозинофилией (до 80%) в крови. У матерей пациенток нередко также обнаруживаются подобные слабовыраженные изменения кожи [1].

Ассоциированные поражения развиваются у 80% пациентов, что ведет к тяжелому течению заболевания, особенно в случаях вовлечения в процесс нервной системы. При поражении ЦНС у больных отмечаются приступы судорог (часто уже в неонатальном периоде), спастический парез, задержка статомоторного и психического развития, атаксия. Поражения органа зрения представлены кератитом, атрофией радужки, катарактой. У больных могут отмечаться голубые склеры; гипопигментация, атрофия и гипоплазия центральной ямки глазного дна; ишемия, неоваскуляризация с кровоизлияниями сетчатки. У большинства пациентов с возрастом появляются аномальная форма зубов (конические зубы), их замедленное прорезывание и даже отсутствие. Имеется поражение ногтей: дистрофия, анихотрихоз. Могут формироваться микроцефалия, синдактилия, гипотрофия конечностей. Иногда диагностируются фиброз миокарда, тетрада Фалло. Отмечаются аномалии почек, расщелина губы и неба [6]. Характерной особенностью заболевания у новорожденных и младенцев является недостаточность иммунитета, что сопровождается множественными инфекциями различных органов и систем, приводящих к сепсису и летальному исходу [3].

Дифференциальная диагностика зависит от стадии болезни и особенно сложна у новорожденных. В I стадии необходимо исключать пиодермии, вро-

жденный буллезный эпидермолиз, болезнь Дарье, герпетиформный дерматит, токсидермию, мастоцитоз, линейный IgA-зависимый дерматоз.

Специфической терапии заболевания не существует. Проводится симптоматическое, антисептическое лечение; в последующем — мягкая кератолитическая терапия. Прогноз при легких формах благоприятный с нередким спонтанным разрешением высыпаний. В тяжелых случаях опасность представляют инфекционные осложнения. Важным является наличие или отсутствие ранних признаков эпилепсии, которая с трудом поддается лечению [1].

Приводим собственное первое клиническое наблюдение за новорожденным пациентом с синдромом Блоха—Сульцбергера. Девочка была переведена из родильного дома в отделение патологии новорожденных Детской областной клинической больницы (ДОКБ) им. З. И. Круглой в возрасте 3 сут с правильным диагнозом: врожденный эпидермолиз.

Матери девочки 20 лет, считает себя и отца ребенка здоровыми. Наследственность не отягощена. Настоящая беременность первая, протекала с осложнениями. В I триместре — неоднократные ОРВИ, уреоплазмоз, угроза прерывания беременности; во II триместре — ОРВИ, атопический дерматит беременных; при ультразвуковом исследовании отмечена гиперплазия плаценты; в III триместре — признаки хронической маточно-плацентарной недостаточности (стационарное лечение). Роды в сроке 39 нед самостоятельные, безводный промежуток — 10 ч, околоплодные воды зеленые, мутные. Оценка состояния ребенка при рождении по шкале Апгар 7/8 баллов, масса 3320 г, длина 52 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см.

Состояние ребенка при рождении было оценено тяжелым в связи с поражением кожи. На верхних и нижних конечностях определялись множественные везикулы и пузыри диаметром от 5 до 20 мм, запол-

Таблица. Клинические и гистологические характеристики течения синдрома Блоха—Сульцбергера

Стадия	Симптомы, локализация	Гистология
I — эритематозно-везикулярная (с рождения до 4 мес жизни)	Линейно расположенные (по линиям Блашко) пузыри и пустулы на эритематозном основании: конечности, боковые поверхности туловища	В эпидермисе — спонгиоз, наличие эозинофилов; в дерме — инфильтрат с эозинофилами и мононуклеарами
II — гипертрофическая (2—6 мес жизни)	Продольные гиперкератотические бляшки с акральным началом; симметричные и беспорядочные	Акантоз, папилломатоз, гиперкератоз, дискератотические клетки; в дерме — воспалительный инфильтрат (меланофаги)
III — пигментная (с 7 мес жизни до 12 лет)	Коричневатая пятнистая гиперпигментация вдоль линий Блашко на туловище и конечностях	Уменьшение пигмента в клетках базального слоя эпидермиса, их дистрофия, вакуолизация. В дерме — массивное отложение меланина в макрофагах
IV — (с 6 лет до начала полового созревания)	Гипопигментированные ареолы атрофии вдоль линий Блашко (особенно — нижние конечности)	Участки линейной атрофии, очаговый гипогидроз



Рис. 1. Множественные пузыри и пустулы на эритематозном основании на конечностях и туловище (I стадия). Ребенок Н., 2 сут жизни.

ненные серозным содержимым, а также эрозивные элементы с остатками эпидермиса по периферии (рис. 1). Изменений внутренних органов и симптомов поражения ЦНС не выявлено. Начато антибактериальное лечение, в том числе инфузионная терапия.

При переводе в стационар состояние оставалось тяжелым, отмечались неврологические признаки умеренно выраженного синдрома угнетения. На коже преимущественно верхних и нижних конечностей, в меньшей степени — на туловище, в паховых областях определялись множественные везикулы и пузыри на эритематозном фоне (рис. 2). Покрышка плотная, вскрывается с трудом. Слизистые чистые. При обследовании внутренних органов патологии не выявлено. Физиологические отправления в норме. В общих анализах крови — с рождения лейкоцитоз до  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  с эозинофилией от 12 до 57%. С-реактивный белок, прокальцитонин, тест — отрицательные. Иммуноферментный анализ на токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию, уреоплазмоз, хламидиоз — отрицательный. Реакция Вассермана — отрицательная. Посев содержимого везикул дал рост кишечной палочки, чувствительной к пенициллинам, цефалоспорином, амикацину, меронему. Из крови выделен эпидермальный стафилококк. При ультразвуковом исследовании патологии внутренних органов брюшной полости, почек не выявлено; в сердце — открытое овальное окно; в головном мозге — умеренное повышение эхогенности в перивентрикулярных областях, уплотнение сосудистого сплетения слева. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в возрасте ребенка 10 дней отмечена латерализованная эпилептиформная активность по левой гемисфере. Окулист патологии не выявил. На основании клинико-анамнестических данных и проведенного обследования был поставлен предварительный диагноз синдрома Блоха—Сульцбергера, который в последующем был подтвержден генетиком и дерматологом. Проводился



Рис. 2. Линейно расположенные везикулезно-пустулезные элементы на коже конечностей (I стадия). Ребенок Н., 4 сут жизни.



Рис. 3. Формирование линейно расположенных гиперкератотических папул и бляшек на коже конечностей (II стадия). Ребенок Н., 20 дней жизни.

дифференциальный диагноз с внутриутробными инфекциями, сепсисом, врожденным буллезным эпидермолизом, врожденным сифилисом.

В стационаре было начато лечение антибиотиками, инфузионная и местная терапия (эмульсия стрептоцида, фукарцин). На этом фоне отмечена волнообразность кожных проявлений: «свежие» элементы за 3—5 сут регрессировали, затем появлялись вновь в прежней локализации. Полного очищения и эпителизации кожи не происходило (рис. 3). Девочка активно сосала из груди, прибавляла в массе и через 3 нед по просьбе матери была выписана из стационара с рекомендациями обследования в институте дерматовенерологии и в Центре молекулярной генетики Москвы. Однако после выписки из стационара ребенок заболел респираторным заболеванием, на фоне которого в 27 дней жизни появились клонические судороги.

При повторной госпитализации в ДОКБ на коже

верхних и нижних конечностей и туловища ребенка определялась сливная, группирующаяся линейно-везикулезно-уртикарная сыпь. В области правого коленного сустава — участки псевдоатрофии кожи. Внутренние органы без патологических изменений. В общих анализах крови сохранялся лейкоцитоз до  $26 \cdot 10^9/\text{л}$  с эозинофилией до 32%; других патологических изменений не было. На ЭЭГ зарегистрирована независимая региональная эпилептиформная активность в левой височно-теменной и левой лобной областях.

Таким образом, даже при отсутствии возможностей проведения гистологического и молекулярно-генетических исследований по месту жительства анализ данных клинического наблюдения, функциональных и лабораторных исследований позволил установить у ребенка клинический диагноз: синдром Блоха—Сульцбергера, тяжелое течение с системным поражением ЦНС (эпилептический синдром). Сопутствующий диагноз: умеренная вентрикуломегалия. Открытое овальное окно.

Приведенное клиническое наблюдение имеет целью привлечение внимания широкого круга специалистов, прежде всего неонатологов, дерматологов, невропатологов к проблеме врожденных и наследственных заболеваний, сопровождающихся поражением кожи. Своевременная диагностика синдрома недержания пигмента позволяет оптимизировать лечение пациентов, ограничивая применение активной антибактериальной терапии при ошибочной трактовке кожных симптомов как признаков исключительно инфекционно-воспалительных заболеваний. Кроме того, установление генной природы болезни имеет существенное значение с позиций медико-генетического консультирования семьи по прогнозу здорового потомства. В данном случае трактовка судорожного синдрома у ребенка как проявления системности поражения при наследственном синдроме Блоха—Сульцбергера серьезно влияет на прогноз течения заболевания и повышает ценность медико-генетического консультирования семьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хегер Петер Г. Детская дерматология. Пер. с нем. Под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М: БИНОМ. Лаборатория знаний 2013; 77—78. (Heger P.G. Pediatric dermatology. Trans. from Ger. A.A. Cubanova, A.N. Lvov (eds.). М: BINOM. Knowledge Laboratory 2013; 77—78.)
2. Воинова В.М., Новиков П.В., Казанцева Л.Н. Синдром Блоха—Сульцбергера у детей. Рос вестн перинатол и педиат 1999; 5: 25—28. (Voinova V.M., Novikov P.V., Kazantseva L.N. Bloch-Sulzberger syndrome in children. Ros vestrn perinatol i pediat 1999, 5: 25—28.)
3. Детская дерматология. Справочник под ред. Д.П. Кроу-гука, А.Дж. Мангини, пер. с англ. Под ред. Н.Г. Короткого. М: Практ мед 2010; 468—473. Pediatric Dermatology. A Handbook. Transl. from English. N.G. Korotkij (ed.). М: Prakti med 2010; 468—473.)
4. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. Ст-Петербург 1994; 131—135. (Zverkova F.A. Diseases of the skin in infants. St-Petersburg 1994; 131—135.)
5. Козявин А.В. www.medico.ru, 10.04.2008. (Kozyavin A.V. www.medico.ru, 10.04.2008.)
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007; 179—181. (Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and genetic counseling. М: T-vo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya, 2007; 179—181.)

Поступила 24.02.14