

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ INCONTINENTIA PIGMENTI (СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА) У ДЕВОЧКИ ИЗ ДИЗИГОТНОЙ МАЛЬЧИК-ДЕВОЧКА ДВОЙНИ

И. Н. Белугина¹⁾, Т. С. Валентюкевич²⁾, С. Н. Белугин³⁾

¹⁾ Белорусский государственный медицинский университет, БГМУ, пр. Дзержинского, д. 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь, irina.belugina@mail.ru

²⁾ ГУ РНПЦ "Мать и дитя", ул. Орловская, 66,

220048, г. Минск, Республика Беларусь, doctatneo@gmail.com

³⁾ «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова»

Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь, beluginsn@hotmail.com

В статье описан редкий клинический случай генодерматоза *incontinentia pigmenti* – синдром Блоха – Сульцбергера. Особенностью этого наблюдения явилось проявление у ребенка из дизиготной двойни характерных кожных высыпаний со дня рождения, эпилептического синдрома и признаков экземы с шестимесячного возраста. Диагноз выставлен с учетом молекулярно-генетического заключения, но не исключает вероятности спорадического варианта выявленной мутации у пациента.

Ключевые слова: недержание пигмента; синдром Блоха – Сульцбергера; генодерматоз; экзема.

A RARE CLINICAL CASE OF INCONTINENTIA PIGMENTI (BLOCH - SULZBERGER SYNDROME) IN A DIZYGOTIC GIRL (BOY-GIRL TWINS)

I. N. Belugina¹⁾, T. S. Valentukevich²⁾, S. N. Belugin³⁾

¹⁾ Belarusian State Medical University, BSMU, Dzerzhynsky str.83, 220083, Minsk, Belarus, irina.belugina@mail.ru

²⁾ Republican scientific and practical center "Mother and child", Orlovskaja str.66, 220048, Minsk, Belarus, doctatneo@gmail.com

³⁾ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Belarus, beluginsn@hotmail.com

The article describes a rare clinical case of genodermatosis *incontinentia pigmenti* - Bloch-Sulzberger syndrome. The peculiarity of this case is that the newborn dizygotic girl (boy-girl twins) has had skin lesions typical for the syndrome since the day of birth. Epileptic spasms and manifestations of infantile eczema started six months after the birth. The diagnosis of *incontinentia pigmenti* was detailed with the molecular genetic analysis and does not exclude sporadic type of the revealed mutation.

Keywords: *incontinentia pigmenti*; Bloch – Sulzberger syndrome; genodermatosis; eczema.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-9-13>

Введение. Синдром Блоха–Сульцбергера (СБС), или недержание пигмента (*Incontinentia pigmenti*) – редкий генодерматоз, для которого характерна генерализованная эктодермальная дисплазия. За время с 01.01.2017 г. по 31.12.2024 г. в Беларуси по данным Минского городского клинического центра дерматовенерологии зарегистрировано 4 случая СБС у детей женского пола рожденных в этот период. Один из этих случаев с диагнозом СБС был ранее описан [1]. Проявляется СБС преимущественно у женской половины рожденных детей, плод мужского

пола с подобной генной мутацией, как правило, погибает на ранних этапах эмбриогенеза [2]. В литературе представлены крайне редкие случаи СБС у монозиготных близнецов [3,4]. Случаи СБС у дизиготных близнецов мало изучены.

Выделяют семейный и спорадический (de novo) типы СБС. Согласно данным биобанка *Incontinentia pigmenti* (<https://www.igb.cnr.it/ipgb/>) более 70% случаев СБС являются спорадическими. Наследование СБС происходит по доминантному Х-сцепленному типу [5]. В результате мутации в участке Xq28 гена NEMO (ген ингибиторной каппа-В-киназы-гамма, IKBKG, ключевого модулятора фактора транскрипции NF-кВ) нарушается транслокация NF-кВ в ядро клетки [6]. При данной мутации у клеток базального слоя эпидермиса повышена склонность к апоптозу [7].

Клинически СБС имеет стадийный характер, проявляется после рождения и на протяжении нескольких недель жизни ребенка. Вначале выявляются эритематозно-везикулезные элементы на внутренней поверхности конечностей и боковых поверхностях туловища (воспалительная стадия). Высыпания располагаются линейно, и содержат выраженное количество эозинофилов в экссудате. В периферической крови может наблюдаться эозинофилия. Спустя несколько недель на месте первичных высыпаний появляются лентикулярные папулы с гиперкератозом (папуло-веррукозная стадия), и далее участки гиперпигментации (пигментная стадия) вдоль линий Блашко. На месте пигментированных очагов в последующем формируются зоны гипопигментации и атрофии.

При СБС кроме поражения кожи может развиваться поражение зрительной (отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва), нервной (эпилептические приступы [8], спастические параличи, задержка психического развития, атаксия) и сердечно-сосудистой (пороки сердца, легочная гипертензия) систем (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM: 308300).

В 1993 г. были предложены критерии постановки диагноза (Landy & Donnai), которые включают «большие критерии» (4 стадии поражения кожи) и «малые критерии» (аномалии зубов, волос, ногтей, сетчатки, нарушения со стороны ЦНС) [9].

При постановке диагноза проводят исследования, которые включают: общий анализ крови (высоко вероятен нейтрофилез, эозинофилия), бактериальный и цитологический анализ, ПЦР, нейросонография, МРТ, КТ, ЭЭГ, медико-генетическое консультирование для определения кариотипа, консультирование у специалистов (неонатолог, дерматолог, невролог, офтальмолог, стоматолог, инфекционист).

Специфического лечения при СБС нет. В лечение данной патологии обеспечивается симптоматический подход. Прогноз во многом предопределен степенью поражения центральной нервной системы, и при нетяжелых формах СБС, как правило, благоприятный с саморазрешением высыпаний.

Описание уникальных случаев СБС крайне важно, как из-за трудностей в постановке диагноза, так и ввиду того, что СБС может быть результатом спорадических мутаций, в возникновении которых нельзя исключить средовые факторы. Ниже мы приводим описание редкого клинического случая СБС у ребенка из двойни мальчик-девочка.

Хронология наблюдения клинического случая синдрома СБС Ребенок И. 27.10.2018 года рождения из двойни (после экстракорпорального оплодотворения), находился на лечении в педиатрическом отделении недоношенных новорожденных детей РНПЦ “Мать и дитя” г. Минска с момента рождения по 23.11.2018г. Ребенок (девочка) от первой беременности, первых срочных родов на 36-й неделе путем кесарева сечения. Беременность протекала с осложнениями: угроза прерывания между 16-й и 22-й неделями, дихориальная диамниотическая двойня (близнецы разного пола).

Вес ребенка при рождении 2390 гр., рост 59 см, оценка по шкале Апгар 8/8, большой родничок 20x15мм. Отмечалась неонатальная желтуха. Со первого дня рождения на волосистой части головы, туловище и конечностях наблюдались множественные высыпания на эритема-

тозном фоне везикуло-папулезно-буллезного характера с серозным содержимым. Элементы сыпи сочетались с эрозиями. На флексорных участках конечностей высыпания имели преимущественно линейное распространение (Фото 1а). В общем анализе крови отмечались лейкоцитоз (20.1x10⁹ - 28.10.18г. и 19.5 x10⁹ - 22.11.18 г.) и эозинофилия 8 % (28.10.18 г.), 16 % (5.11.18г.), 27 % (8.11.18 г.), 18 % (16.11.18г.), 32 % (22.11.18 г.). Посев (28.10.18 г.) крови на стерильность и содержимого везикул дал отрицательный результат. Эхокардио-графически (8.11.18 г.) выявлено открытое овальное отверстие 3,2 мм, закрывающийся аортальный проток 1,3 мм, дополнительная хорда левого желудочка.



Линейная везикуло-папулезная сыпь на флексорных участках нижних конечностей (а) на первом месяце жизни ребенка с диагнозом синдром Блоха-Сульцбергера и следы депигментации в участках разрешения сыпи (б, показаны стрелками) спустя 5 месяцев

Генетическое заключение (от 22.11.18 г.) по ДНК выделенной из образца периферической крови наблюдаемого ребенка: выявлена делеция экзонов 4-10 гена NEMO. Данный результат подтверждает выставленный диагноз СБС.

В качестве лечения использовалась инфузионная (10 % глюкоза) и антибактериальная (ам-клав, метронидазол, ванкомицин) терапия, высыпания обрабатывались анилиновыми красителями. На фоне лечения высыпания разрешились. С учетом генетического заключения ребенку был выставлен диагноз синдром Блоха-Сульцбергера. Ребенок выписан из стационара на 28-й день после рождения.

Нейросонография от 18.01.19 г.: эхопризнаки незрелости без нарушения гемодинамики. Согласно заключению невролога от 19.01.19 г. психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту.

Заключение окулиста от 30.01.19 г. в связи с жалобами на косоглазие: девиация 0; глазное дно – ДЗН с четкими контурами; а:в 2:4, вены умеренно полнокровны; в макулярной зоне рефлекс формируется; сетчатка в видимой зоне без патологии; гиперметропия средней степени обоих глаз с астигматизмом. Заключение окулиста от 29.03.19 г. в связи с жалобами на стояние слезы и гнойное выделение из левого глаза с рождения: левосторонний дакриоцистит.

В первых числах марта 2019 г. на коже нижних конечностей была выявлена линейная депигментация в местах, освободившихся от высыпаний (Фото 1б). Кроме того, в марте 2019 г. у ребенка появились признаки экссудативного диатеза (экзема) на щеках. Они были представлены в виде гиперемии и отека щек, мелких везикул, чешуек, корочек. Ребенка беспокоил зуд.

14 апреля 2019 г. ребенок госпитализирован в Минскую детскую областную клиническую больницу по поводу эпилептического приступа. Жалобы при поступлении: эпизоды потери сознания у ребенка, с подергиванием мышц конечностей. Стационарное наблюдение продол-

жалось с 14.04.2019 г. по 10.05.2019 г. в связи с диагнозом судорожный синдром генерализованного клонико-тонического характера.

При бактериологическом исследовании ликвора от 14.04.19 г. выявлен *Sphingomonas paucimobilis*. Методом флюоресцентных антител от 14.04.19 г. в ликворе обнаружен антиген вируса простого герпеса -1,2 типа.

При бактериальном исследовании мазка из зева от 14.04.19 г. выявлен умеренный рост *Staphylococcus aureus*. Методом ПЦР от 19.04.19 г. из носоглоточного смыва выявлена РНК риновируса.

УЗИ головного мозга от 15.04.19 г: вентрикулярная система не расширена, структурных изменений не выявлено.

КТ головного мозга от 16.04.19 г.: данных в пользу очагового и объемного поражения вещества головного мозга не выявлено; КТ-признаки кисты прозрачной перегородки, небольшое локальное расширение субарахноидального пространства в передних отделах средней черепной ямки слева, утолщения слизистой оболочки придаточных пазух носа.

Заключение инфекциониста от 18.04.19 г.: клинических данных в пользу воспалительного процесса со стороны мозговых оболочек и вещества головного мозга не выявлено.

ЭЭГ 22.04.19 г.; 17.06.19 г.; 10.07.19 г.; 5.11.19 г.: доминирует регулярная тета-активность 4-8Гц средней амплитуды, бета активность представлена высоким индексом, признаки пароксизмальной патологической активности не зарегистрированы.

МРТ головного мозга от 08.05.19г.: МРТ-картина расширения прозрачной перегородки и субарахноидальных конвексиальных пространств без очаговых изменений в веществе головного мозга.

Проведено лечение с использованием ряда противосудорожных препаратов, в результате чего медикаментозная ремиссия наступила 16.04.19г. Были назначены также дексаметазон, антибактериальные, противовирусные препараты, диуретики, антикоагулянты, витамин Д3. После проведенного лечения ребенок был выписан из стационара 10 мая 2019 года в удовлетворительном состоянии.

ЭЭГ от 21.01.20 г.: пароксизмальной активности не выявлено. ЭЭГ от 03.08.20 г.: преобладают медленные формы активности, преимущественно тета-диапазона, заостренного характера, регистрируются редкие комплексы острая-медленная волна, вспышки дельта-тета волн повышенной амплитуды.

12 февраля 2021 г. ребенок госпитализирован в Минскую детскую областную клиническую больницу по поводу приступа судорог на фоне субфебрилитета и заложенности носа. Стационарное наблюдение продолжалось по 22.20.21г.

ЭЭГ от 17.02.21 г.: высокий индекс медленноволновой тета-активности, нечеткие короткие пароксизмы по типу острой-медленноволновой активности 5-6Гц невысокой амплитуды в задне-височных областях.

Из заключения невролога от 17.02.21 г.: менингиальные знаки отсутствуют; походка устойчивая, признаки задержки речевого развития; судорожный синдром с наличием тонико-клонических приступов с генерализованным дебютом,

В период с 12.02.21 г. по 22.20.21 г. проводилось лечение с использованием противосудорожных, антибактериальных препаратов и диуретиков. После проведенной терапии ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии.

ЭЭГ от 24.08.21 г.: на фоновой записи и при проведении функциональной пробы регистрируются комплексы “пик-волна” и “острая волна – медленная волна”, вспышки заостренных альфа-тета волн чаще справа. ЭЭГ от 25.03.22 г.: регистрируются комплексы “пик-волна” и “острая волна – медленная волна”. ЭЭГ от 15.06.22 г.: признаков пароксизмальной активности не зарегистрировано, регистрируется усиление параметров медленноволновой активности. ЭЭГ от 01.10.22 г.: преобладает медленноволновая активность, в затылочных отделах

несколько дезорганизованный альфа-тета ритм повышенной активности, пароксизмальной активности не выявлено.

Заключение. В настоящем исследовании мы описали крайне редкий случай СБС у девочки из дизиготной мальчик-девочка двойни. Клинические проявления и генетический анализ существенно определили постановку диагноза СБС. Отсутствие клинических признаков СБС у мальчика (генетический анализ не проводился) из этой двойни косвенно подтверждает возможное наследование СБС в рассматриваемом случае по женской линии. Вместе с тем, семейный анамнез и генетический анализ ДНК родителей были бы важны для верификации типа СБС – семейный или спорадический. В описанном случае генодерматоза обращает внимание развитие судорожного синдрома с 6-тимесячного возраста ребенка и проявление признаков атопического дерматита в весенний период.

Библиографические ссылки

1. Синдром Блоха-Сульцбергера. Клинический случай / Т. А. Артёмчик [идр.] // Дерматовенерология. Косметология. 2018. Том.4, № 3. С. 347–352.
2. Uncovering incontinentia pigmenti: From DNA sequence to pathophysiology / Kang Nien How [et al.] // Front. Pediatr. 2022. Iss. 10: 900606.
3. Lin X., Zhang W., Zhou P. A case report of neonatal incontinentia pigmenti complicated by severe cerebrovascular lesions in one of the male monozygotic twins // Front. Pediatr. 2024. Iss.12: 1338054.
4. Incontinentia pigmenti: homozygous twins with asymmetric ocular involvement / Dubois P. [et al.] // J. Fr. Ophtalmol. 2020. Vol. 43, iss. 8. P. e289–e292.
5. Ectodermal dysplasias: classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway / Wright J. [et al.] // Am. J. Med. Genet. 2019. Iss. 179. P. 442–447.
6. Nelson D. NEMO, NFkB signaling and incontinentia pigmenti // Curr. Opin. Genet. Dev. 2006. Iss. 16. P. 282–288.
7. Female mice heterozygous for IKK γ /NEMO deficiencies develop a dermatopathy similar to the human X-linked disorder incontinentia pigmenti / C. Makris [et al.] // Mol. Cell. 2000. Iss. 5. P. 969–979.
8. Indar Kumar Sharawat, Prateek Kumar Panda. Epileptic Spasms in an Infant with Incontinentia Pigmenti: Report of a Rare Case with Brief Review of the Literature // J. Neurosci. Rural Pract. 2020. Vol. 11, iss. 2. P. 325–328.
9. Landy S. J., Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch – Sulzberger syndrome) // J. Med. Genet. 1993. Iss. 30. P. 53–59.