

Lopa Shah, MD,
Gita Balakumar, MD

Doktorzy Shah i Balakumar deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł.

Opis przypadku

Trzytygodniową dziewczynkę przywieziono do szpitala z powodu utrzymującej się od urodzenia wysypki. Ciąża u matki przebiegała bez powikłań, dziecko urodziło się o czasie, drogą cięcia cesarskiego ze względu na brak postępu porodu. Masa urodzeniowa dziewczynki wynosiła 3200 g. Tuż po urodzeniu na lewej kończynie dolnej zauważono zmiany skórne. Rodziców poinformowano, że ustąpią one samoistnie. Ponieważ jednak wysypka rozprzestrzeniła się na obie kończyny dolne, rodzice zgłosili się z dzieckiem do szpitala. Na zmiany skórne nie stosowano żadnych kremów, emulsji ani leków o działaniu miejscowym. Wywiad rodzinny nie wniósł istotnych informacji – brak danych na temat występowania chorób neurologicznych i dermatologicznych.

Dziecko jest dobrze odżywione, pogodne, nie gorączkuje. Aktualna masa ciała 3540 g (25 centyl). Na skórze obu ud widoczne są czerwone przebarwienia w postaci plam (ryc. 1) oraz pojedyncze, podłużnie rozmieszczone pęcherzyki (ryc. 2). Na prawej części klatki piersiowej stwierdzono dodatkową brodawkę sutkową. Dziecko przejawia spontaniczną aktywność ruchową, nie ma przeczosów mogących świadczyć o świądzie, siła i napięcie mięśniowe odpowiednie dla wieku. Pozostała część badania przedmiotowego bez odchyień od stanu prawidłowego.

Morfologia krwi obwodowej: hemoglobina 12,5 g/l (125 g/l), krwinki białe $46,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($46,3 \times 10^9/\text{l}$), granulocyty obojętnochłonne 14%, pałeczkowate 2%, limfocyty 33%, granulocyty kwasochłonne 44%, mielocyty 1%, płytki krwi $560 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($560 \times 10^9/\text{l}$). W rozmazie krwi obwodowej: cechy normobarwliwej, normocytarnej niedokrwistości o niewielkim nasileniu ze zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych, krwinki czerwone prawidłowe, obecne pojedyncze krwinki kropelkowe, liczba płytek krwi nieznacznie zwiększona, liczba krwinek białych umiarkowanie zwiększona, względna i bezwzględna eozynofilia.

Na podstawie powyższych danych ustalono rozpoznanie kliniczne.

Rozpoznanie: Nietrzymanie barwnika (incontinentia pigmenti)

Obecność od urodzenia podłużnie ułożonych zmian pęcherzykowych i przebarwień zlokalizowanych wzdłuż linii Blaschko oraz eozynofilia w morfologii krwi obwodowej potwierdzają kliniczne rozpoznanie zespołu nietrzymania barwnika.

U opisanego dziecka pęcherzyki w ciągu roku zniknęły, a na klatce piersiowej (ryc. 3), plecach (ryc. 4), kończynach dolnych (ryc. 5) i w okolicach pach pojawiły się spiralne, kręte zmiany siateczkowate.

Omówienie

Nietrzymanie barwnika, czyli zespół Blocha-Sulzbergera, jest rzadko występującą chorobą ektodermalną, dziedziczną jako cecha dominująca sprzężona z chromosomem X, charakteryzującą się zaburzeniami barwnikowymi (hiperpigmentacją). Obejmuje skórę, ośrodkowy układ nerwowy, narząd wzroku i zęby. Choroba jest zwykle dziedziczona przez córkę od matki, a objawy kliniczne zależą od nasilenia losowej inaktywacji dominującego genu NEMO/IKK-gamma zlokalizowanego na Xp28. Gen NEMO/IKK-gamma odpowiada za aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B, który odgrywa istotną rolę na wielu szlakach odpowiedzi immunologicznej i zapalnej oraz w apoptozie komórek. Uznaje się, że brak aktywności NEMO/IKK-gamma prowadzi do rozwoju miejscowej reakcji zapalnej, apoptozy komórek skóry i eozynofilii krwi obwodowej (zależnych od wytwarzania eotaksyny, swoistej dla eozynofili cytokiny, powstającej w kaskadzie reakcji zapalnej wywoływanej brakiem aktywności NEMO/IKK-gamma). U płci męskiej nietrzymanie barwnika jest zasadniczo chorobą letalną, może jednak wystąpić w przypadku mozaicyzmu, mutacji hipomorficznych (zmniejszona ekspresja) oraz w zespole Klinefeltera.

*University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, Nev.

U pacjentów z nietrzymaniem barwnika komórki podstawne skóry są pozbawione melaniny (nie trzymają barwnika), która gromadzi się w skórze właściwej jako wolny barwnik lub w konglomeratach makrofagów. Wywołuje to pierwotne i wtórne zmiany zapalne prowadzące do wystąpienia skórnych objawów choroby. Mechanizm tego procesu jest nieznany.

Nietrzymanie barwnika przebiega zwykle w czterech fazach, jednak u części chorych występują tylko niektóre z nich. Faza pierwsza, pęcherzowa, ujawnia się w chwili urodzenia lub w pierwszych tygodniach życia i charakteryzuje obecnością podłużnie ułożonych, rumieniowych prążków, plamek, krost i pęcherzy zlokalizowanych na kończynach i tułowiu. Zmiany skórne układają się wzdłuż linii Blaschko. Linie Blaschko odpowiadają rozwojowym szlakom migracji komórek skóry i układają się wzdłuż kręgosłupa w kształcie liter V, a na tułowiu oraz na brzuchu w kształcie liter S. Nie reprezentują dermatomów ani przebiegu naczyń krwionośnych i limfatycznych. Podłużnie ułożone rumieniowe pasma, plamki, krosty i pęcherze zwykle zanikają przed ukończeniem przez dziecko 4 miesiąca życia. W pierwszej fazie choroby często (w 65% przypadków) obserwuje się eozynofilię krwi obwodowej, która również ustępuje zazwyczaj do 4-5 miesiąca życia.

Faza druga, brodawkowa, przypada na 2-8 tydzień życia. Na dystalnych częściach kończyn pojawiają się pęcherze i suche, zrogowaciałe zmiany, które przekształcają się w brodawkowate płytki. Zmiany brodawkowate mogą się utrzymywać do 6 miesiąca życia. Pojawia się hiperplazja naskórkowa i kolejne zmiany brodawkowate (przerośnięte brodawki pokryte warstwą nabłonka) oraz nadmierne rogowacenie i zgrubienie warstwy kolczystej naskórka (akantozą).

Najbardziej charakterystyczna dla zespołu nietrzymania barwnika jest faza trzecia przebarwień. Ujawnia się w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy życia. Plamiste przebarwienia pojawiają się najczęściej na brodawkach sutkowych, tułowiu i w okolicach pachowych (ryc. 3). Typowe zmiany układają się wzdłuż linii Blaschko i wyglądają jak spiralne, siateczkowate plamki, prążki i wirowo ułożone przebarwienia.

Faza czwarta odbarwień charakteryzuje się występowaniem nieowłosionych, pozbawionych gruczołów potowych plamek i prążków. Najczęściej zajęte są okolice zgięć stawowych kończyn dolnych, rzadziej – ramiona i tułów.

Do innych objawów nietrzymania barwnika zalicza się łysienie (80%), wady uzębienia (80%), zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (30%) oraz wady narządu wzroku (10%). Nieprawidłowości uzębienia dotyczą zmniejszenia ich liczby (ponadto zęby mają nieprawidłowy, kołkowany kształt i późno się wyzynają). Najczęstsze zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego to drgawki, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, małogłowie, spastyczność oraz (sporadycznie)



RYCINA 1. Czerwone, przebarwione plamy zlokalizowane na lewej kończynie dolnej.



RYCINA 2. Pęcherzyki na lewej kończynie dolnej.

udar mózgu. U jednej trzeciej chorych występują zaburzenia ze strony narządu wzroku: zanik nerwu wzrokowego, zaćma, małowocze, odwarstwienie siatkówki i tworzenie nowych naczyń. Przyczyną uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku jest prawdopodobnie zamknięcie światła naczyń krwionośnych. Rzadziej spotykanymi objawami towarzyszącymi nietrzymaniu barwnika jest dystrofia paznokci, dodatkowe gruczoły lub brodawki sutkowe (ryc. 3) i wady układu kostnego. Ponadto opisywano przypadki ostrej białaczki szpikowej, siatkówczaka i guza Wilmsa. Uważa się, że przyczyną nietrzymania barwnika jest zespół niestabilności chromosomowej lub wrodzone zaburzenie to-

warzyszące niestabilności i łamliwości chromosomów zwiększające ryzyko rozrostów nowotworowych. Inne przykłady niestabilności chromosomowej to ataksja, teleangiektazja i zespół Blooma (wrodzone, rumieniowe teleangiektazje).

Przy ujemnym wywiadzie rodzinnym w kierunku nietrzymania barwnika rozpoznanie choroby można ustalić wtedy, gdy spełnione jest co najmniej jedno duże kryterium:

1. Obecność u noworodka wzdłużnie ułożonych pęcherzyków zlokalizowanych na tułowiu i kończynach dolnych, w rozmazie krwi obwodowej może występować eozynofilia pierwszego stopnia mogąca przechodzić w stopień drugi.
2. Typowe przebarwienia na skórze zlokalizowane wzdłuż linii Blaschko, zanikające w okresie dojrzewania.
3. Podłużne, nieowłosione zmiany zanikowe.

Jeśli wywiad rodzinny w kierunku nietrzymania barwnika jest dodatni, a chory nie spełnia żadnego z dużych kryteriów, rozpoznanie można ustalić na podstawie małych kryteriów, do których zalicza się: wady uzębienia, łysienie, wełniste włosy, nieprawidłowości paznokci i choroby siatkówki.

Diagnostyka różnicowa nietrzymania barwnika i zmian skórnych zlokalizowanych wzdłuż linii Blaschko obejmuje bielactwo Ito, wczesne naskórkowe znamiona barwnikowe, liszajec pęcherzowy, zakażenie wirusem opryszczki oraz podłużną i wirową znamienopodobną hipermelanozę (linear whorled nevoid hypermelanosis, LWNH). LWNH jest wrodzonym zaburzeniem charakteryzującym się obecnością nieopredezonych stanem zapalnym siateczkowatych przebarwień układających się wzdłuż linii Blaschko, bez następowych zmian zanikowych, których ewolucja nie odpowiada sekwencji typowej dla nietrzymania barwnika. Histologicznie LWNH charakteryzuje się hiperpigmentacją komórek podstawnych z przewagą melanocytów, bez cech nietrzymania barwnika. Nietrzymanie barwnika rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, LWNH natomiast wymaga potwierdzenia badaniem histopatologicznym.

W przypadku nietrzymania barwnika ogromne znaczenie ma poradnictwo genetyczne. W przypadku, gdy u dziecka podejrzewa się chorobę wrodzoną, badanie skóry matki w lampie Wooda może uwidocznić podłużne, nieowłosione, plamkowate odbarwienia zlokalizowane przede wszystkim na kończynach dolnych.

Rokowanie w zespole nietrzymania barwnika jest zwykle dobre, pogarsza je jednak współistnienie powikłań neurologicznych, wad uzębienia lub uszkodzeń narządu wzroku. Zmiany skórne nie wymagają leczenia, pod warunkiem że nie dojdzie do wtórnego zakażenia. U każdego chorego należy wykluczyć współistnienie zaburzeń ze strony narządu wzroku, ruchowych i umysłowych. Konieczne jest okresowe badanie okulistyczne



RYCINA 3. Faza 3: układające się spiralne przebarwienia zlokalizowane na klatce piersiowej. Na prawej części klatki piersiowej widoczna dodatkowa brodawka sutkowa.



RYCINA 4. Faza 3: układające się spiralne przebarwienia zlokalizowane na plecach.

i dentystryczne. Wystąpienie nieprawidłowych objawów neurologicznych wymaga wykonania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego głowy oraz konsultacji neurologicznej.



RYCINA 5. Układające się spiralne przebarwienia zlokalizowane na kończynach dolnych.

Przebieg choroby u prezentowanej pacjentki

Ułożone podłużnie zmiany pęcherzykowe, dodatkowa brodawka sutkowa i stwierdzona w 3 tygodniu życia eozynofilia krwi obwodowej stały się podstawą rozpoznania nietrzymania barwnika. Tak jak się spodziewano, w ciągu kilku kolejnych miesięcy pęcherzyki przekształciły się stopniowo w brodawki, a przed ukończeniem 1 roku życia pojawiły się typowe, układające się spiralnie plamiste przebarwienia zlokalizowane na skórze tułowia i w okolicach pachowych.

Dziewczynka zgłasza się regularnie na wizyty w klinice i pozostaje pod stałym nadzorem lekarza opieki podstawowej, dermatologa, okulisty i genetyka. Do chwili obecnej nie wystąpiły żadne powikłania.

Podsumowanie

Nietrzymanie barwnika należy podejrzewać wtedy, gdy u dziewczynki w pierwszych tygodniach po urodzeniu obserwuje się liczne, podłużnie ułożone pęcherzyki, zlokalizowane na tułowiu i kończynach dolnych. Rozpoznanie można potwierdzić, stwierdzając obwodową eozynofilię i obserwując ewolucję wykwitów w kierunku zmian brodawkowatych rozmieszczonych wzdłuż linii Blaschko lub w kolejnych miesiącach czy latach układające się spiralnie przebarwienia zlokalizowane w okolicach pachowych lub na tułowiu. Do okresu dojrzewania przebarwienia zwykle znikają. Mimo że rokowanie jest zasadniczo dobre, chorego należy monitorować pod kątem powikłań ze strony narządu wzroku, uzębienia i układu nerwowego. Konsultacja genetyczna pomaga zidentyfikować sposób dziedziczenia i określić rokowanie.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 28, No. 11, November 2007, p. 429: A Persistent Newborn Rash, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:169–187
- Conlon JD, Drolet BA. Skin lesions in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:863–888
- Darmstadt GL, Sidbury R. Hyperpigmented lesions. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004:2176–2178
- Delaporte E, Janin A, Blondel V, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis versus incontinentia pigmenti: is pigmentary incontinentia really a distinctive feature. *Dermatology*. 1996; 192:70–72
- Fiorillo L, Sinclair BD, O'Byrne ML, Krol AL. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2003; 29:66–68