

---

# Blochov–Sulzbergov syndróm v patológii

---

Adamicová K<sup>1</sup>, Fetisovová Ž<sup>2</sup>, Máliš V<sup>3</sup>, Málišová S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie, <sup>2</sup>Kožná klinika a <sup>3</sup>Očná klinika  
Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Martin-  
ská fakultná nemocnica v Martine

---

## Súhrn

Autori v práci prezentujú patologické nálezy na koži a na vlasoch dieťaťa postihnutého pomerne zriedkavým Blochovým-Sulzbergovým syndrómom s výraznými prejavmi incontinentia pigmenti, sledovaného 10 rokov. V práci uvádzajú aj novšie údaje o patogenéze tejto systémovej genodermatózy s X-chromozómovou dominantnou dedičnosťou, ktorá je primárne neuroektodermálneho pôvodu, spôsobená mutáciou nukleárneho faktora-kappa B (NF-κB) esenciálneho modulátora (NEMO) génu (chromozómalny lokus Xq28).

**Kľúčové slová:** Blochov-Sulzbergov syndróm - incontinentia pigmenti - histológia kožných lézií - pilli bifurcati

## Summary

### Bloch-Sulzberg Syndrome in Pathology

The authors present some pathological findings in the skin and hair of the child affected by rather rare Bloch–Sulzberg syndrome manifested in incontinentia pigmenti, followed for 10 years. In this work are presented also some recent data about pathogenesis of the disease with X-chromosome dominant heredity, primary of neuroectodermal origin caused by mutation of nuclear factor kappa-B of essential modulator (NEMO) of the gene (chromosomal locus Xq28).

**Key words:** Bloch-Sulzberg syndrom - incontinentia pigmenti - histology of the skin - pilli bifurcati

Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 3, p. 109–113

Blochov–Sulzbergov syndróm (BSS) nazývaný aj *incontinentia pigmenti* (IP) (3, 16) je typická dermatóza s kožnými symptómami a s poruchami vývinu očí, centrálného nervového systému a skeletu. Ochorenie je veľmi zriedkavé a vyskytuje sa takmer výlučne (98 %) u dievčat (3, 5), pretože u osôb mužského pohlavia, ak ide o homozygota, je takmer vždy letálne už počas intrauterinneho vývoja (8). Manifestuje sa buď už u novorodenca, alebo sa vyvíja nárazovito počas prvých týždňov života.

Etiopatogeneticky ide o X-chromozómovú dominantnú dedičnosť. Pri familiárnom výskyte sa predpokladá lokalizácia génu na dlhom ramienku chromozómu X (Xq28).

Klinické kritériá pre diagnózu IP prezentovali Landy a Donnai (14). Rozdelili ich na hlavné (majoritné) a pomocné (minoritné):

**Hlavné kritériá:** kožná manifestácia IP pozostáva z typického neonatálneho „rashu“ (alebo jeho anamnézy), erytému, vezikúl, eozinofílie, typickej hyperpigmentácie, najmä na trupe, jazvenia sledujúceho Blaschkove línie, bezvlasých strií, ktoré sa strácajú v adolescencii, alopecie na temene v podobe lineárnych atrofických bez-

vlasých lézií a vlnitých vlasov. Ďalej sa zisťujú choroby retiny.

Medzi **pomocné kritériá** patria rôzne postihnutia dentície a abnormálny vzhľad nechtov.

---

## Klinické údaje

---

V roku 1996 sa zdravým rodičom bez rodinnej anamnézy kožných ochorení narodilo per vias naturales dieťa ženského pohlavia. Už pri narodení malo na koži v priebehu Blaschkových línií lineárne erytémové plochy (obr. 1), ktoré sa neskôr šírili po celom povrchu kože. Na erytematóznych miestach vznikali vezikuly. Vezikuly boli lokalizované predovšetkým na flexorovej strane horných končatín, na dolných končatinách, podbrušku, v genitoinguinálnej oblasti a na temene hlavičky. V ďalších dňoch vznikli papuly a hyperkeratóza (obr. 2), ako aj erózie lineárneho usporiadania na miestach pôvodných vezikúl, po reepitelizovaní výrazne červené a mierne edematózne presiaknuté makuly, sledujúce Blaschkove línie (obr. 3). V tomto štádiu bola odobratá excízia



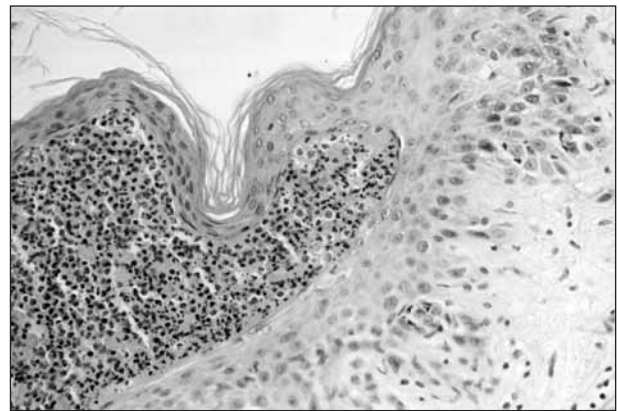
Obr. 1. Incontinentia pigmenti, 1. štádium. Difúzne erytémy na vnútornej strane stehien a predkolení, vznik pruhovitých ložísk a tvorba vezikúl.



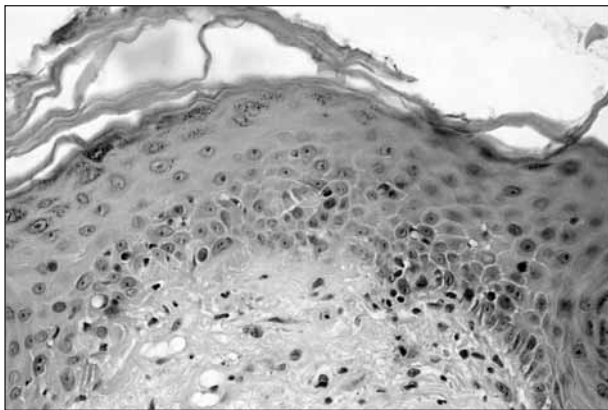
Obr. 2. Incontinentia pigmenti, 2. štádium. Vznik papúl a hyperkeratoticko-verukózných kožných zmien.



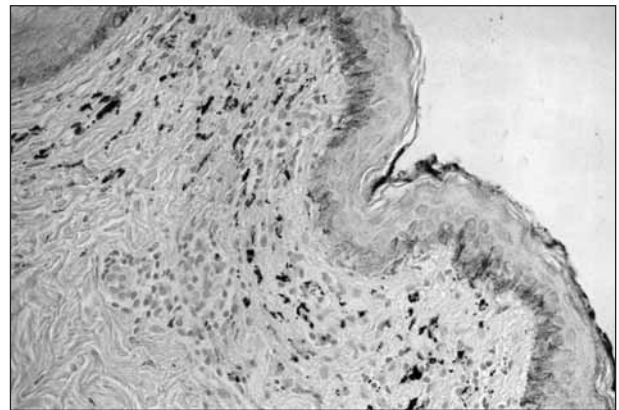
Obr. 3. Incontinentia pigmenti, 3. štádium. Lineárne usporiadané pigmentácie sledujúce Blaschkove línie.



Obr. 4. Incontinentia pigmenti, histologický obraz vezikulárneho štádia. Intraepidermová eozinofilná vezikula, ložiská spongiózy, najmä suprabazálne, mierny zápalový infiltrát s ojedinelými eozinofilmi v derme (HE, 120krát).



Obr. 5. Incontinentia pigmenti – histologický obraz papuloverukózneho štádia. Typická hyperkeratóza, na periférii záberu akantóza, v centre fokálna dyskeratóza (HE, 240krát).



Obr. 6. Incontinentia pigmenti – histologický obraz melanínovej „inkontinencie“ do dermy (impregnácia melanínu, 120krát).

kože na bioptické vyšetrenie, ktoré na základe histologického obrazu potvrdilo klinikom suponanú diagnózu incontinentia pigmenti v rámci Blochovho-Sulzbergovho syndrómu.

**Genetické vyšetrenie:** chromozómová analýza

lymfocytov periférnej krvi potvrdila karyotyp 46, XX, 16qh+. Z genealogického hľadiska boli rodičia zdraví, neboli v pokrvnom príbuzenskom vzťahu. Išlo o klinicko-genetickú jednotku s dominantným na X chromozóm viazaným typom dedičnosti.

**Ďalšie klinické nálezy:** V roku 1998 zistená ľahká valgózna deviácia kolien a pedes plani. V roku 1997 retinálne a preretinálne mapovité hemorágie, neskôr zistený astigmatizmus hypermetropicus bilateralis. V roku 1997 zistený šesť parasternálne vľavo s maximom v oblasti 3. a 4. medzirebria – systolický šesť I-II/6 aj na hrote so záverom: insuficiencia valvulae mitralis hemodynamicky nevýznamná. V roku 1997 zistená aj hernia umbilicalis reponibilis, úspešne operatívne riešená.

Pre odpor dieťaťa k ošetreniam sa až vo veku 6 rokov života konštatuje oneskorené prerezávanie trvalých zubov v čelusti aj v sánke na pravej strane. Zhryz I. triedy A v normooklúzii. Laboratórne nálezy boli v norme, iba v krvnom obraze zistená eozinofília 19 % so vzostupom na 54 %.

**Súčasný nález po 10 rokoch sledovania:** Vlasy kapilícia jemnejšie vlnité, parietookcipitálne prítomné alopetické ložisko s priemerom asi 1 cm s okolitým preriedením nepravidelného tvaru (hviezdice). Koža bez farebných zmien. Na koži tela podstatný či výrazný ústup sivohnedých pigmentácií. Pretrvávajú zostatkové pigmentácie pravej strany brady, ktoré boli pozorované od 2. mesiaca života a v pravej inguine.

---

## Materiál a metódy

Histologicky boli vyšetrené dve vzorky tkaniva. V roku 1996 excízia z kože predlaktia a v roku 2003 ordinoval plastický chirurg pri vyšetrení pred riešením suspektnej pseudopelada Brock excíziu z kapilícia. Materiál sme v obidvoch prípadoch spracovali klasickou formalínovou-parafínovou technikou. Rezy boli farbené hematoxylinom-eozínom, metódou PAS, trichrómom podľa Massona, orceínom, alciano-vou modrou (1,5 pH), Pearlsovou reakciou a impregnáciou melanínu.

Vyšetrované vlasy boli odobraté pacientke v roku 2004 a natívne zaliate na podložných sklíčkach Solakrylom.

---

## Výsledky

V prvej vzorke z kože predlaktia boli v epiderme ložiskové prejavy eozinofilnej spongiózy až s tvorbou vezikúl s prítomnosťou zápalových buniek, najmä eozinofilov (obr. 4). Ojedinele boli prítomné dyskeratotické bunky (obr. 5), na povrchu ložiská hyperkeratózy a na spodine mierna nepríznačná akantóza. Ojedinele zachytené ložiská hydropickej degenerácie bazálnych keratinocytov. V papilárnej a hornej retikulárnej derme dominovala chronická zápalová celulizácia s výrazným počtom eozinofilov. Nápadný bol aj „inkontinentný“ melanín v derme uložený voľne aj v cytoplazme melanofágov (obr. 6). Nález bol

uzavretý ako Incontinentia pigmenti so znakami typickými pre I., II. aj III. štádium.

V druhej vzorke z kapilícia sa zistila v postihnutom tkanive absencia kožných adnexov, iba s jedným fragmentom telogénnej štruktúry vlasového folikulu, výrazné zhrubnutie a hyalinizácia dermy, „posunutie“ potných žliaz smerom k povrchu – čo predstavuje sklerodermiformnú premenu dermis. Do obrazu syndrómu zapadalo aj výrazné zúženie epidermis. Bazálna vrstva epitelových buniek bola iba fokálne hydropicky alterovaná. Výrazná bola inkontinencia melanínu a prítomnosť melanofórov v hornej dermis. V okolí ciev horného vaskulárneho plexu boli minimálne nahromadenia malých lymfocytov, histiocytov a úplne ojedinelých eozinofilov. Nález zodpovedal sklerodermiformnej alopecii. Na základe rudimentárnych zmien diagnostikovaného ochorenia išlo o „end-stage“ léziu v rámci IP.

Vlasy obsahovali tak medulu ako aj kortex, boli dospelého typu, bez zachytených vellusových štruktúr. Mali bledohnedú farbu s longitudinálne naznačenou disekciou. Išlo o neúplné pilli bifurcati.

---

## Diskusia

Pojem „incontinentia pigmenti“ sa v biopтической praxi vyskytuje ako súčasť rôznych patogenetických mechanizmov. Môže ísť o vymiznutie melanínového pigmentu z bazálnych buniek epidermy a jeho hromadenie v hornom kóriu extracelulárne, alebo v melanofóroch. Pôvod tohto procesu je vo vakulárnej degenerácii bazálnych buniek epidermy. V týchto prípadoch sa prejav „inkontinencie“ vyskytuje pri všetkých ochoreniach s výraznejšou vakulárnou degeneráciou bazálnych keratinocytov, ako je napr. lichen planus, poikilodermia a pod. (22).

Názov „incontinentia pigmenti“ je však rezervovaný ako synonymum aj pre zriedkavú systémovú genodermatózu známou ako Blochov-Sulzbergov syndróm. Toto multisystémové ochorenie, primárne neuroektodermálneho pôvodu, je spôsobené mutáciou nukleárneho faktora-kappa B (NF- $\kappa$ B) esenciálneho modulátora (NEMO) génu (chromozomálny lokus Xq28) (9,18, 21). Tento gén kóduje proteín, ktorý reguluje expresiu rôznych cytokínov, chemokínov a adhéziu molekúl a je esenciálny v ochrane voči apoptóze indukovanej TNF (19). Postihnuté ženy vykazujú variabilnú fenotypovú expresiu, ktorá prispieva k fukčnému mozaicizmu. Staršie štúdie ukázali, že približne 80 - 90 % probandov s incontinentia pigmenti vykazuje často deléciu exonu 4 -10 NEMO (18). Diferentné mutácie v NEMO bývajú často spojené s inými X-chomozómovo viazanými chorobami, ako je hypohidrotická ektodermálna dysplázia s imunodeficienciou a anhidrotická ektodermálna dysplázia (15, 17) s imunodeficienciou, osteoporózou a lymfedémom (1, 2).

Zatiaľ čo je akceptované, že mužské plody postihnuté BSS sú takmer vždy potratené, nie je



**Tab. 1. Klinická a histologická diferenciálna diagnóza kožných prejavov Blochovho-Sulzbergovho syndrómu**

Štádium	Klinicky	Histologicky
1. Vezikulárne	Herpetická infekcia Akropustulóza detí Histiocytóza X Eozinofilná pustulárna folikulitída Erythema toxicum neonatorum Epidermolysis bullosa Bulózny pemfigoid Fokálna hypoplázia dermy (sec. Goltz)	Erythema toxicum neonatorum Pre-bulózny pemfigoid Bulózny pemfigoid Eozinofilná spongiotická dermatóza Kontaktná dermatitída
2. Verukózne	Bradavice	Morbus Darier Lichen planus hyperplasticus
3. Pigmentové	Franceschetti-Jadassohnov syndróm Kónické zuby u detí so syfilisom Epidermálny névus	Všetky ochorenia sprevádzané inkontinenciou pigmentu a vakuolárnou degeneráciou bazálnych buniek epidermy. Väčšinou ostávajú prítomné niektoré znaky nozologických jednotiek, ktoré dovoľujú afekcie rozlíšiť

Upravené podľa Johnson, B. L. et al. (11) a McKee, P. H. et al. (16)

známe, či je, alebo nie je tento výsledok spôsobený iba mutáciami IP. Viaceré kazuistiky referovali o existencii mužov s IP (1, 13). V určitých prípadoch je pravdepodobné, že alely nevyústili do kompletnej straty NF- $\kappa$ B aktivity, ako je to vidieť u žien s klasickou IP (9, 21). Existuje aj mnoho správ o mužoch s IP, ktorí mali karyotyp 47 XXY, čiže Klinefelterov syndróm (20).

Kožné manifestácie sú zvyčajne opisované od narodenia – tak ako v nami prezentovanom prípade, alebo sa zjavujú počas prvých týždňov života (4, 7). Pri klasickom vývoji ochorenia má BSS tri štádiá.

V prvom štádiu sa na koži vyskytuje erytém a lineárne vezikulácie na hrudníku a končatinách. Tvár nebýva postihnutá, napriek tomu naša pacientka mala eflorescencie aj na tvári, pričom jej na brade ostali zvyškové pigmentácie aj po 10 rokoch adekvátnej liečby. Prvé vezikulárne štádium trvá asi 4 mesiace (14). Histologicky tomuto štádiu zodpovedá tvorba vezikúl s prítomnosťou eozinofilov (16), ako sme nález opísali v prvej bioptickej vzorke.

V druhom štádiu klinik nachádza hyperkeratotické verukózne papuly a ložiská, najčastejšie na končatinách. Verukózne prejavy vznikajú v miestach predchádzajúcich vezikúl. Toto štádium, ak je prítomné, môže trvať 2 – 6 týždňov a môže kompletne vymiznúť do 6 mesiacov (14). Bioptik nachádza v tomto štádiu hyperkeratózu, akantózu, dyskeratózu, ako sme diagnostikovali v časti prvej excízie.

Tretie štádium je patognomické pre „inkontinentia pigmenti“, čo sa klinicky prejaví vo forme retiformných pigmentácií zvyčajne medzi 20. až 26. týždňom extrauterinného života, ale môže sa diagnostikovať aj skôr, ako sme videli v prvej vzorke excidovanej kože. Pigmentácie majú tvar tzv. „čínskych písmen“ a nesúvisia s predchádzajúcou lokalizáciou vezikúl. Korelátom klinického obrazu je typická melanínová „inkontinencia“,

ktorá sa vyskytuje v derme (16) a bola zaznamenaná aj v oboch našich vyšetovaných excíziách.

Reziduálne štádium, alebo „end stage“ štádium, je zaznamenané u asi jednej štvrtiny pacientov a prejavuje sa atrofiou epidermy, stratou vlasov či poruchami pigmentácie kože (16), čo sme mali možnosť diagnostikovať tak klinicky, ako aj histologicky v druhej excízii, z kapilícia.

Vlasy u pacientky z okolia alopecie boli naznačené rozdvojené, čo je príznak, ktorý sa opisuje najmä pri mozaicizme – trizómii 8 chromozómu (12). V literatúre sme nenašli zmienku o určitom type postihnutia vlasov pri BSS. V hlavných kritériách IP (10) sa uvádza iba pojem „vlnité“ vlasy, čo môže byť spôsobené rôzne zmenou štruktúrou vlasu, nevyklúčujúc pilli bifurcati.

## Záver

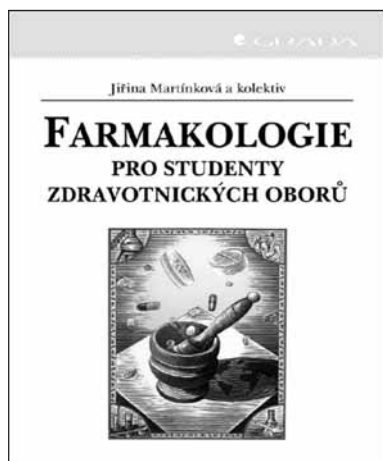
Patológ nedostáva často na vyšetrenie materiál od pacientov s BSS. Histologický obraz aj typického BSS bez znalosti relevantných klinických údajov môže viesť histopatológa k diferenciálno-diagnostickým problémom pri určovaní jednoznačnej diagnózy. Ochorenie sa vyvíja v troch morfológických štádiách, ktoré môžu prebiehať tak simultánne, ako aj sukcesívne. V tab. 1 sú zhrnuté najfrekvencovanejšie diferenciálno-diagnostické možnosti pri klinickej aj patologickej diagnóze IP v rámci BSS, a to v troch typických štádiách ochorenia. Posledné „end stage“ štádium je morfológicky nepríznačné (sklerotizujúce a atrofizujúce) a nie je jednoznačne možné odlišiť ho od podobných prejavov zapríčinených inými nozologickými jednotkami.

**Podporené grantom VEGA 1/4242/07**

## Literatúra

1. **Aradhya, S., Woffendin, H., Jakins, T. et al.:** A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK- $\gamma$ ) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Human Molecular Genetics*, 10, 2001, s. 2171 - 2179.
2. **Berlin, A. L., Paller, A. S., Chan L. S.:** Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 47, 2002, s. 169 - 187.
3. **Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.:** Dermatológia a venerológia. Vydavateľstvo Osveta s. r. o., Martin 2001, s. 1475.
4. **Bučková, H.:** Vrozené puchýrnaté choroby. Referátový výber z dermatovenerológie, speciál III/2005, s. 56 - 62.
5. **Burkhardt, D., Schuffenhauer, S., Peter, R.U., Walther, J.U., Ruzicka, T.:** Incontinentia pigmenti in a male patient. *Hautarzt*, 44, 1993, s. 153-156.
6. **Bruckner, A. L.:** Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 23, 2004, s. 116 - 124.
7. **Carney, R. G.:** Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch. Dermatol.*, 112, 1976, s. 535 - 542.
8. **Dupuis-Girod, S., Corradini, N., Hadj-Rabia, S. et al.:** Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics*, 109, 2002, s. 97 - 79.
9. **Fusco, F., Bardaro, T., Fimiani, G. et al.:** Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF- $\kappa$ B activation. *Human Molecular Genetics*, 13, 2004, s. 1763 - 1773.
10. **Hadj-Rabia, S., Froidevaux, D., Bodak, N. et al.:** Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.*, 139, 2003, s. 1206 - 1208.
11. **Johnson, B. L., Honig, P. J., Jaworsky, Ch.:** Pediatric Dermatopathology. Butterworth-Heinemann, Boston, Wellington 1994, s. 334.
12. **Kailasam, V., Kamalan, A., Thambiach, A. S.:** Trichostasis spinulosa. *Int. J. Dermatol.*, 18, 1979, s. 297 - 300.
13. **Kenwick, S., Woffendin, H., Jakins, T.:** Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 69, 2001, s. 1210 - 1217.
14. **Landy, S. J., Donnai, D.:** Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberg syndrom). *J. Med. Genet.*, 30, 1993, s. 53 - 59.
15. **Mansour, S., Woffendin, H., Mitton, S. et al.:** Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am. J. Med. Genet.*, 99, 2001, s. 172 - 177.
16. **Mc Kee, P. H., Calonje, E., Grantner, S. R.:** Pathology of the Skin., 1., 3rd ed., Elsevier Mosby, China 2005, s. 992.
17. **Niehues, T., Reichenbach, J., Neubert, J. et al.:** Nuclear factor kappaB essential modulator-deficient child with immunodeficiency yet without anhidrotic ectodermal dysplasia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 2004, s. 1456 - 1462.
18. **Novice F. M., Collison D. W., Burgdorf W. H. C., Esterly N. B.:** Handbook of Genetic Skin Disorders. Saunders, Philadelphia 1994, s. 694.
19. **Phan, T. A., Wargon, O., Turner, A. M.:** Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clinical & Experimental Dermatology*, 30, 2005, s. 474.
20. **Prendiville, J. S., Gorski, J. L., Stein, C. K.:** Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 20, 1994, s. 937 - 940.
21. **Smahi, A., Courtois, G., Rabia, S. H. et al.:** The NF- $\kappa$ B signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Human Molecular Genetics*, 11, 2002, s. 2371-2375.
22. **Trapl, J., Bednář, B.:** Histopatologie kožních chorob. SZN, Praha 1957, s. 527.

*Doc. MUDr. Katarína Adamicová, mim. prof.  
Ústav Patologickej anatómie JLF UK a MFN,  
Kollárova 2  
036 59 Martin, SR  
Tel.: 043 4203 780*



## FARMAKOLOGIE

### - PRO STUDENTY ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ

*Jiřina Martínková*

Základní a dlouho očekávaná učebnice pro studenty zdravotnických oborů na lékařských a zdravotně sociálních fakultách i vyšších odborných školách. Text je doplněn mnoha grafy a praktickými příklady z praxe. Kniha obsahuje velké množství praktických poznatků, které potřebují členové interdisciplinárneho zdravotnického tímu pro předepisování a podávání léků, sledování jejich účinků i edukaci pacienta.

*Vydala Grada v roce 2007, šitá vazba, 380 stran, cena 379 Kč, 599 Sk, ISBN 978-80-247-1356-4, kat. číslo 1845.*

**Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz.**

**Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**