

Pregledni članek / Review article

BLASCHKOVE LINIJE

BLASCHKO'S LINES

T. Bregant¹, V. Dragoš²

(1) *Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Klinični oddelek za otroško dermatologijo, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Blaschkove linije predstavljajo vzorec na koži in sluznicah, ki ga lahko razkrijejo raznovrstne nevoidne tvorbe ali kožne bolezni. Prvič jih je opisal nemški dermatolog Blaschko pred več kot 100 leti. Od ostalih linearnih vzorcev kot so Voightove ali Langerjeve linije ali pa dermatomi, se razlikujejo, saj ne sledijo poteku žil, živcev ali limfe. Vzrok leži v mozaicizmu, ki ga lahko prepoznamo pri kongenitalnih kožnih boleznih, nevoidnih tvorbah kot je linearni nevus sebaceous ali pridobljenih kožnih boleznih kot je lichen striatus in linearna psoriaza. V članku predstavimo bolezen *incontinentia pigmenti*, kjer prav videz kože z lezijami v poteku Blaschkovih linij omogoči postavitve pravilne diagnoze.

Ključne besede: Blaschkove linije, embriologija, *incontinentia pigmenti*, koža, otroci.

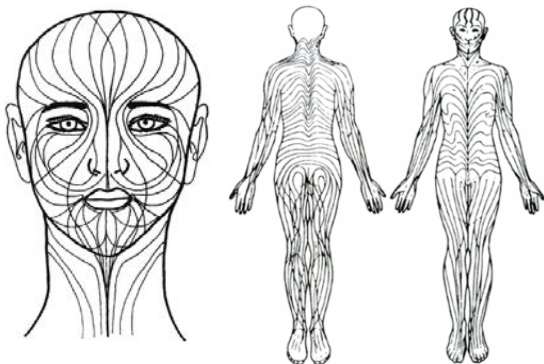
ABSTRACT

Blaschko's lines are the pattern assumed by different naevoid and acquired skin diseases on the human skin and mucous membranes. They were described and drawn by a German dermatologist, Blaschko, more than 100 years ago. These lines are to be distinguished from other linear patterns, such as Voight's lines, Langer's lines, and the lines of dermatomes, as they do not follow the course of nervous, vascular or lymphatic structures in the skin. The cause of the distribution is a form of mosaicism, which can be manifested in a congenital skin diseases, many naevoid skin conditions such as linear sebaceous naevus or many of the acquired skin diseases, such as lichen striatus and linear psoriasis. In the article we present *Incontinentia pigmenti* as an example of a disease, where the skin lesions, which follow Blaschko's lines, enable us to make the correct diagnosis.

Key words: Blaschko's lines, embryology, skin, *incontinentia pigmenti*, children.

UVOD

Med razvojem ploda celice epidermisa proliferirajo in migrirajo na svoja končna mesta v koži. To že pri novorojenčku lahko opazimo kot Blaschkove linije. Vzorec lahko opazimo tudi kasneje, pri nevoidnih spremembah ali pri pridobljenih kožnih boleznih. Čeprav se na prvi pogled zdi, da se spremembe nahajajo v dermatomu, temu ni tako. Blaschkove linije ne sledijo poteku živcev, žil ali limfe. V zgornjem delu trupa spominjajo na črko V, ki ima vrh točno v sredini trupa oziroma na trnastih odrastkih hrbtenice, ter se nato kot zvmjena črka U razširijo na roke; na trebuhu imajo črte obliko črke S, na nogah pa so nakazano vzporedne obrisu nog. Črte se na sprednjem delu trupa združijo in potekajo po sredini ter ne prehajajo na drugo polovico telesa (Slika 1). Praviloma jih ne vidimo. Opazimo jih lahko šele kot posledico podegovanih ali pridobljenih kožnih bolezni oz. stanj, ki s sebi lastno morfologijo razkrijejo potek teh linij (1).



Slika 1. Blaschkove linije na obrazu in telesu (prirejeno po (2)).
Figure 1. Blaschko's lines on the face and body (adapted from (2)).

Blaschkove linije se imenujejo po nemškem zdravniku Alfredu Blaschku (1858–1922), ki je svoje življenje posvetil dermatologiji. Ukvarjal se je s poklicnimi dermatozami in preprečevanjem spolno prenosljivih bolezni. Ustanovil je nemško Ligo proti veneričnim boleznim. Vzorec Blaschkovih linij je predstavil na sedmem kongresu Nemškega združenja dermatologov leta 1901 v kraju Breslau. Opisal jih je kot linearne dermatoze, ki pri odraslih bolni-

kih nimajo anatomskega vzroka, pač pa najverjetneje embrionalnega, in ne sledijo poteku žil ali živcev. Blaschko je tudi opisal, da je vzorec pri različnih bolnikih presenetljivo enak in da se pojavlja pri različnih boleznih, kar ga je navedlo na razmišljanje o embrionalnih vzrokih tega pojava (3).

VZROK NASTANKA BLASCHKOVIH LINIJ

Kloni genetsko identičnih celic, ki so nastale iz embrionalnega ektoderma, sestavljajo Blaschkove linije. Ti kloni že zgodaj v embrionalnem razvoju sledijo stereotipni ekspanziji in migraciji, ki je določena tako genetsko kot s položajem v embriju. Pri večini posameznikov se kloni med seboj neznatno razlikujejo oziroma Blaschkovih linij zaradi alelnih različic sploh ne opazimo. Pri nekaterih posameznikih zaradi mozaicizma pride do razlikovanja med posamičnimi kloni, kar se na koži izrazi kot Blaschkove linije. Najbolj pogosti vzroki za mozaicizem so lionizacija – inaktivacija kromosoma X pri ženskah, somatska mutacija, epigenetski mehanizmi in redka oblika tetragametnega himerizma.

Kljub temu, da so Blaschkove linije manifestacija genetskega mozaicizma, pa je to izredno težko dokazati. Celo v vzorcih kožnih biopsij pogosto ugotavljamo mešanico celic dveh genotipov in le v vzorcih linearne epidermolitične hiperkeratoze so uspeli dokazati mutirani klon v obarvani koži (4). Blaschkove linije tako najverjetneje lahko pripišemo mutaciji v genih, ki se izražajo v epidermalnih celicah, torej keratinocitih in melanocitih, ne pa v dermalnih fibroblastih (5).

PREPOZNAVANJE BLASCHKOVIH LINIJ

Blaschkove linije pri večini ljudi predstavljajo nevidni linearni vzorec na koži, ki ga lahko opazimo šele pri nevoidnih spremembah ali pri pridobljenih kožnih boleznih. Pri nekaterih redkih dednih boleznih pa so prav te črte lahko opozorilo, da ima novorojenček morda sistemsko bolezen (Tabela 1).

Od ostalih linearnih sprememb na koži (Tabela 2) moramo poleg Blaschkovih linij razlikovati spremembe, ki potekajo po dermatomih, in fiziološke Voightove ali Futcherjeve linije (6). Kadar smo v dvomu, vedno sledimo črti. Blaschkove linije namreč ne sledijo poteku živcev, žil ali limfe in z izjemo lumbalnega predela ter skalpa ne prečkajo sredine telesa. Zanimivo, da so opisali tudi ekvivalent Blaschkovih linij na zobeh in očeh (7).

Incontinentia pigmenti ali Bloch-Sulzbergerjev sindrom (tudi Bloch-Siemensov sindrom ali *melanoblastosis cutis linearis*) je redka, na kromosom X vezana dominantna bolezen, za katero so značilne spremembe osrednjega živčevja, zob, oči in kože. Bolezen je pri moških plodih smrtonosna in se konča s splavom oziroma z mrtvorodenostjo. Le izjemoma ugotavljamo bolezen pri moških s Klinefelterjevim sindromom (47, XXY) oziroma kot posledico spontane mu-

Tabela 1. Kožne spremembe, ki lahko razkrijejo potek Blaschkovih linij. Vrstni red je določen glede na pojavljanje od najbolj pogostih do redkih kožnih sprememb.

Table 1. Inherited and some acquired skin conditions that are distributed along Blaschko's lines. They are listed according to their occurrence rate, from the most common to the rarest.

Prirojene kožne spremembe	epidermalna znamenja	<ul style="list-style-type: none"> • keratinocitni nevusi • linearni verukozni epidermalni nevusi • ILVEN (angl. <i>Inflammatory Linear Verrucous Epidermal Naevus</i>) • organoidni nevusi (nevus sebaceous) • neorganoidni nevusi
	pigmentne spremembe	<ul style="list-style-type: none"> • naevus achromicus (vključuje Hypomelanosis Ito) • McCune-Albrightov sindrom
	na kromosom X vezane dominantne kožne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • incontinentia pigmenti • fokalna dermalna hipoplazija • sindrom CHILDA (angl. <i>Congenital Hypoplasia with Ichthyosiform naevus and Limb defects</i>) • sindrom MLS (angl. <i>Microphthalmia with Linear Skin defects</i>) • orofaciocigitalni sindrom tipa 1
Pridobljene kožne spremembe		<ul style="list-style-type: none"> • lichen striatus • linearna morphoea • linearni lichen planus • linearna oblika psorizae • linearni kutani eritematozni lupus

Tabela 2. Linearni vzorci na koži.

Table 2. Linear skin patterns.

Linearni vzorec	Opis	Pomen
Voightove ali Futcherjeve linije	fiziološka demarkacija med temno in svetlo kožo, pogosto nad bicepsom ali zgornjim delom trupa, lahko poteka navpično ali obročasto	fiziološka različica pri temno pigmentiranih posameznikih, črncih, Azijcih; včasih vidne med nosečnostjo
Langerjeve ali Kraisslove linije	topološke črte, ki označujejo naravni potek kolagenskih vlaken v dermisu, določene na truplih; pri živih posameznikih jih imenujemo Kraisslove črte	plastična kirurgija, forenzična medicina
Dermatomi	področja kože, ki jih oživčuje določena živčna korenina oziroma določen spinalni živec	virusi, npr. Herpes zoster, ki hibernirajo v spinalnih ganglijih, lahko povzročijo bolečino ali izpuščaj, ki poteka po dermatomu
Blaschkove linije	praviloma nevidne linije, ki jih sestavljajo kloni epidermalnih celic in ne sledijo poteku živcev, žil ali limfe	genetski mozaicizem

tacije – somatskega mozaicizma (normalni kariotip 46, XY). Pri nekaterih preživelih moških dojenčkih z boleznijo *incontinentia pigmenti* najdemo manj težke (hipomorfne) mutacije, ki se kažejo z ektodermalno displazijo in imunsko pomanjkljivostjo.



Slika 2. Novorojenček z vezikularno obliko bolezni *incontinentia pigmenti*. Rdeče, mehurjaste kožne spremembe sledijo Blaschkovim linijam, ki zlasti na zgornjih udih spominjajo na potek motoričnih živčnih vlaken. Nepozorni opazovalec lahko ob tem pomisli tudi na okužbo z virusom Herpes.

Figure 2. A newborn with the vesicular form of *incontinentia pigmenti*. Red, blister-like skin lesions follow Blaschko's lines. Particularly in the upper limbs, they seem to be grouped along the course of the motor nerve fibres. An inattentive observer may also consider a herpetic infection.

Gen za bolezen *incontinentia pigmenti* se nahaja na kromosomu Xq28 in kodira protein, jedrni faktor KB esencialni modulatorski protein. Imenujemo ga tudi NF- κ B esencialni modulator. Gen se imenuje NEMO (angl. *NF kappa B essential modulator*), poznamo pa ga tudi pod simbolnim imenom IKK-gama ali IKBKG. Gen preko NEMO-kinaz vpliva na signalno transdukcijo predvsem s fosforilacijo serinskih ali treoninskih ostankov, ki jim sledi prolin. Približno 80 % vseh mutacij najdemo v regiji NEMO kot delecijo v eksonih 4–10. Pri preživelih moških dojenčkih lahko najdemo manj težke, hipomorfne mutacije v tem genu (8). Kožne spremembe so prisotne ob rojstvu oziroma se pokažejo pri 90 % bolnikov v prvih tednih življenja. Kožne spremembe lahko glede na časovno pojavnost razdelimo v štiri stopnje:

1. najzgodnješo **vezikularno** z rdečimi, mehurjastimi spremembami, ki sledijo Blaschkovim linijam in se pojavljajo takoj po rojstvu ali v prvih tednih življenja; prisotna je lahko eozinofilija (Slika 2);
2. **verukozno** s pustularnimi in z verukoznimi spremembami ter s hiperpigmentacijami, ki sledi vezikularnemu obdobju in praviloma izzveni v prvem letu življenja (Sliki 3a, 3b);
3. **hiperpigmentirano** obdobje, ko se koža v značilnem vzorcu obarva modro-sivo ali rjavo in se pojavi nekaj mesecev po rojstvu (Slika 4);
4. **atrofično/hipopigmentirano** obdobje, ko se koža brazgotini in postane bleda, ter navadno ni poraščena; to obdobje vztraja v odraslo dobo in se razvije pri 30–75 % bolnikov.



Sliki 3a, 3b. Novorojenček z verukozno obliko bolezni *incontinentia pigmenti*. Včasih se že pri plodu in utero pokažejo kožne vezikularne spremembe, ki se nato pri novorojenčku nadaljujejo v verukozno obliko. Spremembe se spontano celijo in za seboj lahko pustijo hiperpigmentirane predele kože. Na sliki rumenkaste kruste nekoliko spominjajo na impetigo, vendar v tem primeru ne gre za okužbo.

Figure 3a, 3b. A newborn with the verrucous form of incontinentia pigmenti. Vesicular lesions may already be present in utero and may evolve a few weeks later into wart-like or pustular lesions. Thick crusts or scabs form over healing blisters leaving behind hyperpigmented areas of skin. As seen on the picture, the yellow crusts may remind us of impetigo, but this was not the case here.

Poleg kožnih sprememb imajo bolniki lahko težave pri izražanju zob in slabše oblikovane zobne krone. Ob displaziji mrežnice imajo lahko težave z vidom. Pri 10–25 % bolnikov so lahko prisotne nevrološke težave: krči, spastičnost in umska manjrazvitost (9, 10).

Vzročnega zdravljenja ne poznamo. Pri bolnikih preprečujemo predvsem zaplete v smislu sekundarne bakterijske okužbe kože, redno skrbimo za ustno higieno in zobe ter zagotavljamo nadzor s strani oftalmologa in otroškega nevrologa, saj je tveganje za razvoj epilepsije in možganske kapi pri teh otrocih večje (10).



Slika 4. Pri dojenčku lahko čez nekaj tednov opazimo hkrati vezikularne, verukozne in hiperpigmentirane spremembe, ki pa ne sledijo dermatomom, ampak Blaschkovim linijam. Najtemneje obarvana območja sčasoma zbledijo.

Figure 4. A few weeks later we can see in a baby vesicular, verrucous, and hyperpigmented skin lesions which are following the lines of Blaschko and not dermatomes. Heavy pigmentation tends to fade slowly with increasing age.

ZAKLJUČEK

Blaschkove linije so skrivni zemljevid, ki kaže zgodovino naše kože. Ob oploditvi namreč nismo določeni kot ena sama genetska diploidna različica, pač pa so naše celice podvržene različnim, tudi epige-

netiskim spremembam, ki nas določajo. Tako v posamični Blaschkovi liniji najdemo genetsko identične klonse celic. Blaschkove linije predstavljajo vzorec embrionalne migracije kožnih celic.

Včasih se spremembe na koži pojavljajo skupaj s spremembami v drugih organskih sistemih. Zato ne pozabimo na natančni in skrbni pregled kože v celoti, saj bomo le tako lahko posumili na redke, a pomembne sistemske bolezni.

LITERATURA

1. Jackson R. The lines of Blaschko: a review and reconsideration. *Br J Dermatol* 1976; 95: 349-60.
2. Textbook of Dermatology. Rook's Textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Wiley-Blackwell, 2010.
3. Blaschko A. Die Nervenverteilung in der Haut ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Wien: Wilhelm Braumueller, 1901.
4. Paller AS, Syder AJ, Chan YM, Yu QC, Hutton E, Tadini G et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *N Engl J Med* 1994; 331:1408-15.
5. Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: The ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999; 85: 330-3.
6. Somani VK, Razvi F, Sita VV. Pigmentary demarcation lines over the face. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [serial online] 2004 [cited 2012 Apr 23]; 70: 336-41.
7. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 157-90.
8. The International IP Consortium. Survival of Male Patients with Incontinentia Pigmenti Carrying a Lethal Mutation Can Be Explained by Somatic Mosaicism or Klinefelter Syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6): 1210-7.
9. Kirtona A, deVeber G. Therapeutic approaches and advances in pediatric stroke. *NeuroRx* 2006; 3: 133-42.

10. Pulst SM. Incontinentia pigmenti. In: Encyclopedia of the neurological sciences. Elsevier Science USA, 2003: 652-3.

Kontaktna oseba / Contact person:

Tina Bregant, dr. med.

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1525 Ljubljana

e-naslov: tina.bregant@siol.net

Prispelo / Received: 15.6.2012

Sprejeto / Accepted: 15.10.2012