“COLLODION BABY” – ПРИКАЗ РЕТКОГ ФАМИЛИЈАРНОГ ОБЛИКА ЛАМЕЛАРНЕ ИХТИОЗЕMarina Stanojevic¹, Tanja Stojkovic¹, Dragana Savic^{1,2}, Biljana Vuletic^{1,2}, Andjelka Stojkovic^{1,2}, Rasa Medovic¹, Aleksandra Simovic^{1,2}¹Clinical Center Kragujevac, Pediatric Clinic – Center for Neonatology, Kragujevac, Serbia²University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pediatrics**“COLLODION BABY” – PRESENTATION OF A RARE FORM OF FAMILIAL LAMELLAR ICHTHYOSIS**Марина Станојевић¹, Тања Стојковић¹, Драгана Савић^{1,2}, Биљана Вулетић^{1,2}, Анђелка Стојковић^{1,2}, Раша Медовић¹, Александра Симиовић^{1,2}¹Клинички Центар Крагујевац, Клиника за Педијатрију - Центар за неонатологију, Крагујевац²Универзитет у Крагујевцу, Србија, Факултет медицинских наука, Катедра за педијатрију,**САЖЕТАК**

Представљамо случај мушког новорођенчета рођеног вагиналним путем, у 38. гестацијској недељи, из брака неконсангвинитетних родитеља. У породичној историји нема података о кожним обољењима родитеља, али је старија сестра такође имала знаке ламеларне ихтиозе. Мајка је пренатално добијала уобичајену заштиту, спонтана руптура плодоваих овојака десила се око два сата пре порођаја, Апгар скор у 1. и 5. минуту износио је 7/7, тежина 3.410 g, дужина 54 cm, а обим главе 35 cm. Након иницијалног физикалног прегледа уочено је постојање танке колодијумске мембране, која је прекривала већи део коже. Кожа је била сјајна, сува, у виду смеђезуте опне, с пукотинама у предету врата и на превојима. Такође, уочено је изражено извртање ка споља оба очна капка (ectropia) и усана (eclabium) и присуство малих, лоше моделираних ушних шкољки. Комплетна крвна слика и биохемијске анализе били су нормални за узраст. Серолошким анализама доказано је повећање титра антитела IgG класе на Rubella и Citomegalovirus. Остали серолошки тестови били су негативни. Брисом коже изоловани су: Enterococcus species, Klebsiella-Enterobacter и Pseudomonas species. Патохистолошки налаз исечка коже показао је хиперкератозу „ламеларног“ типа, задебљан грануларни слој са издуженим епидермалним пречкама „зупчастог“ типа. У горњем дерму уочавали су се незрели фоликули длака и лак степен периваскуларног лимфоцитног инфилтрат. Цитогенетска анализа лимфоцита периферне крви показала је присуство нормалног мушког кариотипа 46 XY.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: ихтиоза, ламеларна, обољења коже, дијагноза, новорођенче, терапија

УВОД

Ламеларна ихтиоза је ретко обољење које се наслеђује аутозомно рецесивно, а први пут га је описао Seelingman 1841. године (1). Преваленца ихтиозе у општој популацији је 1 : 300.000 (у САД 1 : 100.000, у скандинавским земљама 1 : 80.000), са два пута чешћом инциденцијом јављања код мушког пола. Превремено рађање се среће код 25% случајева, а у 51% ова болест се виђа код браће и сестара (1–4).

ABSTRACT

We present the case of a male infant who was born at 38th gestational week and who was the product of non-consanguineous marriage and vaginal delivery. There was no family history of skin diseases in the parents, but the older sister also had lamellar ichthyosis. The mother received regular prenatal care. Spontaneous rupture of membranes occurred approximately 2 hours prior to the delivery. Apgar scores were 7/7 at 1st and 5th minute. The baby's weight was 3410 grams, body length was 54 cm and head circumference was 35 cm. Upon the initial physical examination, the patient was presented with a thin collodion membrane that was found over the majority of his skin surface. The skin was dry, shining with yellow-brownish membrane and cracks in the neck region and on the skin ridges. There was also a severe outer distortion of both eyes (ectropia) and lips (eclabium), and ear lobes were small and poorly modelled. Laboratory and biochemistry analyses were appropriate for the patient's age. Serological diagnosis was established by increased IgG antibody titer for Rubella and Citomegalovirus. Other serologic tests were negative. With swab of the skin we were able to extract Enterococcus species, Klebsiella-Enterobacter and Pseudomonas species. Pathohistological finding of skin biopsy showed "lamellar" type hyperkeratosis, thickened granular layer with elongated epidermal rungs "toothed" type. In the upper dermis, immature hair follicles and low level perivascular lymphocytic infiltrate were observed. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes showed a normal male karyotype.

KEY WORDS: Ichthyosis, Lamellar, Skin Diseases, Diagnosis, Newborn, Therapy.

Деца се рађају обложена колоидном мембраном која се постепено губи током 10–14 дана, а у ретким случајевима она перзистира и до неколико недеља. Због тога се у литератури често среће термин *Collodion baby*. Током десквамације мембране, кожане сквеме постају видљиве, задебљане, браон боје и подсећају на рибуљу крљушт, те отуда потиче назив ихтиоза. Иако се ово обољење јавља непосредно по рођењу, може да перзистира током целог живота (5–7).

У склопу ове болести, осим кожних манифестација, често се јављају извртање очних капака ка споља (*ectropia*) и усана (*eclabium*), ожиљна алопеција и *keratoderma palmoplantaris*. Осим тога, може бити присутна хипоплазија носне шупљине и

хрскавице, интолеранција прегревања услед хипохидрозе и нокатна дистрофија (8). Мада ово обољење није опасно по живот, због поремећаја интегритета коже може да изазове значајне компликације као што су секундарна сепса, хипернатремијска дехидрација, отказивање рада бубрега. *Ectropia* капака може довести до улцерација рожњаче и слепила. Дијагноза се најчешће заснива на праћењу изгледа колоидне мембране (током сазревања и десквамације), а ређе се обављају цитогенетско испитивање и биопсија коже (9).

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Приказан је случај мушког новорођенчета из треће, уредно контролисане трудноће, завршене природним путем у 38. гестацијској недељи (г. н.), порођајне телесне масе (ПТМ) = 3.410 g, порођајне телесне дужине (ПТД) = 54 cm, са обимом главе (ОГ) = 35 cm, Апгар скором (АС) у 1. и 5. минуту 7/7. Мајка је примала уобичајену пренаталну негу, а спонтану руптура плодових овојака десила се два сата пре порођаја. Плодова вода је била бистра, а пупчаник обавијен једном око врата. Старија сестра је такође рођена са симптомима ламеларне ихтиозе, пре термина, у 36–37 г. н., ПТМ = 2.350 g, ПТД = 50 cm, ОГ = 31 cm, АС у 1. и 5. минуту 6/8.

Приликом пријема на Одељење интензивне неге Центра за неонатологију у Крагујевцу, читава површина тела новорођенчета била је прекривена жућкастом, затегнутом, сјајном мембраном, испуцалом на појединим местима, са јасно израженим рагадама и десквамацијом на превојима и у пределу врата (слика 1). Инспекцијом је уочено присуство *eclabium*, *microphthalmus* и *ectropia* капака, који су били без трепавица. Носни ходници били су запушени десквамираним деловима коже, а ушне шкољке мале и лоше моделиране (слика 2).

Слика 1. „Collodion baby“ фенотип, при пријему

Слика 2. Приказ конгениталне билатералне *Ectropia-e* и *Eclabium-a*, у склопу ихтиозе

Број респирација износио је 45/мин, SaO₂ 96%, срчана радња била је ритмична са јасним срчаним тоновима и без патолошких шума, фреквенце 124/мин. Спонтанa моторика је била редукована, а примитивни рефлексии су се изазивали успорено. Остали физикални налази били су у физиолошким границама.

Ради потпуне обраде, осим дерматолошког прегледа, обављене су лабораторијске, серолошке и бактериолошке анализе, а затим и генетска и патохистолошка дијагностика. Резултати крвне слике (22,6 x 10⁹/l леукоцита при пријему, касније 17,9 x 10⁹/l) и урина били су нормални за узраст. Брисом коже изоловани су: *Enterococcus sp.*, *Klebsiela-Enterobacter*, *Pseudomonas species*, при чему су уринокултура и хемокултура биле стерилне. Биохемијске анализе су показале благу хипопротеинемију (укупни протеини = 49 g/l, албумини = 36 g/l) уз нормалне вредности урее и креатинина. Остале биохемијске анализе приликом пријема (осим транзиторне хипокалцемије), као и параметри инфламације били су у оквиру референтних вредности (гликемија, јонограм, Ц реактивни протеин, прокалцитонин). Серолошком дијагностиком утврђен је повећан титар IgG антитела на *Rubella* 311,8 и *Citomegalovirus* 250,0, док су остали серолошки тестови били негативни (IgM на *Rubella*, *Citomegalovirus* и IgM и IgG на *Toxoplasma*). Патохистолошки налаз исечка коже показао је хиперкератозу „ламеларног“ типа, задебљан грануларни слој са издуженим епидермалним пречкама „зупчастог“ типа. У горњем дерму су се уочавали незрели фоликули длака и лак степен периваскуларног лимфоцитног инфилтрата.

Цитогенетска анализа лимфоцита периферне крви показала је присуство нормалног мушког кариотипа 46 XY. Ехокардиографским прегледом, осим *foramen ovale*, нису уочене значајније измене у морфологији

кардиоваскуларног система. Такође радиографским испитивањем плућа добијен је уредан налаз, док је трансфонтанеларним ехосонографским прегледом централног нервнoг система уочен хематом лево, димензија 10,3 x 5,1 mm уз средње изражену хиперехогеност.

Лечење је обухватало смештање новорођенчета у изолету са високом влажношћу ваздуха (од 60%), и. в. рехидрацију (прва три дана 5% глукоза 150 ml/kg/дан, а од четвртог дана 5% глукоза и 0,9% NaCl у односу 6:1), уз иницијалну системску антибиотску терапију (цефотаксим и амикацин). Средином треће недеље хоспитализације антибиотска терапија је коригована у меропенем након пристизања антибиограма. Осим свакодневног купања и лаганог брисања целог тела стерилном вазелинском газом, коришћени су и превоји третирани 2% фусидинском киселином у облику масти. За обраду очних капака коришћена је комбинација бацитрацина и неомицина у облику масти и вештачких суза (2 x 1 кап дневно). Током прве две недеље кожа је третирана емолијенсом на свака четири сата. После петог дана постигнуто је видљиво побољшање на лицу, док су на телу и даље биле видљиве скваме (слике 3 и 4). Од 14. дана опште стање детета се побољшало, па није више било потребе за додатним кисеоником. Наставак терапије је подразумевао наношење емолијантних крема два пута на дан, док су превоји и даље третирани комбинацијом бацитрацина и неомицина у облику масти, а влажне промене на кожи 2% раствором еозина. Током треће недеље, мембрана је највећим делом сљустена, кожа је постала хиперемична, сува и перутава. Средином пете недеље кожа одојчета постала је глатка и ружичаста, налик нормалној. Све време хоспитализације контролисани су ацидо-базни, електролитни статус и гликемија, уз посебно обраћање пажње на поштовање принципа антисепсе и асепсе и обавезну просторну и кадровску изолацију.

Слика 3. Локална обрада коже вазелинским газом и антибиотским мастима

Слика 4. Фаза десквамације и епителизације

ДИСКУСИЈА

Ихтиозе су наследне или стечене дерматозе које одликује изразито сува кожа и задебљање рожастог слоја у виду сквама, које подсећају на рибљу крљушт. У мање од 10% случајева колоидна мембрана може да нестане спонтано (самоизлечујућа *Collodion baby*) или да за собом остави мање или више непромењену кожу, с веома благим знацима ламеларне ихтиозе (8, 10). Ипак, у највећем броју случајева ово клиничко стање је увод у неку од ихтиоза, најчешће *Ichthyosis lamellaris*, *Erythroderma ichthyosis congenita non bullosa* или *Ichthyosis vulgaris*.

Још не постоји универзално прихваћена терминологија и класификација поремећаја обухваћених изразом ихтиоза, а у литератури се најчешће издвајају четири основне групе: обична ихтиоза, Х-везана ихтиоза, ламеларна ихтиоза и епидермолитична хиперкератоза (2).

У основи овог обољења је мутација гена за трансглутаминазу 1 (TGM-14q11). Трансглутаминаза 1 је веома важан ензим одговоран за унакрсно повезивање епидермалних протеина током формирања и сазревања корнеалног слоја. Овај ген је лоциран на хромозому 14q11.2 и кодира ензим трансглутаминазу 1 (TGM 1) и један је од три трансглутаминазе које се налазе у епидерму (11). Мутација TGM 1 је најчешћи узрок настанка *Ichthyosis lamellaris* (55% у Америци, 85% у Норвешкој) (12). Болесници са мутацијом TGM 1 гена озбиљније су погођени од оних без таквих мутација (13, 14). Главна разлика између носилаца TGM 1 мутације и оних без ње јесте тип десквамације. Сви пацијенти са мутацијом овог гена имају ламеларни тип десквамације, док 80% оних без TGM 1 мутације имају веома благу клиничку форму (27). У популацији Северне Америке модел заснован на присуству одређених клиничких карактеристика предвиђа да код пацијената који су рођени с

колоидном мембраном и имају очне поремећаје и/или алопецију постоји четири пута већи ризик да имају TGM 1 мутацију (11, 14).

Ређе је ова болест повезана са мутацијама других гена: ABCA12 (2q34), NIPAL4 (5q33), CYP4F22 (19p13.12), ALOXE3-ALOX12B (17p13) (11–17). Мутација ABCA12 гена (налази се на хромозому 2q34) повезује се са настанком Харлекинове ихтиозе, веома тешког конгениталног обољења (15). Недостатак функције ABCA12 изазива поремећај транспорта липида у ламеларним телашцима, што доводи до смањења нивоа интрацелуларних липида у стратуму корнеуму. ABCA12 мутације имају утицај на епидермалну диференцијацију. Мутације које се повезују с потпуним губитком функције гена резултирају испољавањем Харлекинове ихтиозе, а насупрот томе, код *Ichthyosis lamellaris* и *Erythroderma ichthyosis congenita*, углавном мисенс мутације резултирају мањим поремећајима функције протеина (15, 16).

Стога, када се дијагностикује ихтиоза, пацијенту треба понудити одговарајуће генетско саветовање, подробно му објаснити природу обољења, начин преношења и ризик од будућих манифестација у породици. Пренаталном дијагностиком могуће је утврдити да ли је плод носилац одређене мутације (амниоцентезом или биопсијом хорионских ресица, такође и анализом феталне ДНК из материнске циркулације, као и коришћењем 3D ултразвука) (17, 19, 20). Уколико је то случај, спроводи се психолошка припрема породице и предсказују се евентуални проблеми за време трудноће или током порођаја. Родитељима се као опција може предложити и прекид трудноће уколико не постоји одговарајући третман за лечење болести. Осим тога, у будућности треба тежити генској терапији, док би пренатална дијагностика омогућила њену примену у што краћем року (16, 17). Нажалост, у случају нашег пацијента пренатална дијагностика и касније генетичко испитивање нису обављени из техничких разлога.

Терапијски приступ подразумева одстрањивање сквама, топикалну примену кератолитичких средстава и ретиноида, или алтернативно системску примену ретиноида, који повећава ниво ендogene ретиноичне киселине. Дугорочна терапија са оралним ретиноидима изазива узнемиреност и има негативне ефекте на минерализацију кости. Најчешће пријављени нежељени ефекти су настанак остеофита и калцификација лигамената (21). С друге стране, Рајге и сарадници нису приметили токсичне ефекте на скелет током студије у којој су лечили 42 детета у периоду од 11 година (22). Основа терапије подразумева свакодневно купање ради механичког отклањања сквама и превенирање суперинфекције.

Препоручује се потапање детета 15–30 минута, уз додавање натријум бикарбоната који алкализује воду и олакшава десквамацију (23). Може се додати пшенични, кукурузни или пиринчани скроб. Не препоручују се купке које садрже уљану компоненту јер могу довести до опструкције изводних канала жлезди, са каснијим ризиком од бактеријске инфекције и погоршања терморегулације.

Новорођенчад и малу децу треба третирати емолијентним кремима које не садрже активне супстанце (уреа, салицилна киселина и млечна киселина) ради избегавања њихових токсичних ефеката (24–26). Мултидисциплинарни приступ овом обољењу веома је значајан, као и спречавање настанка хипернатремијске дехидрације, бактеријских суперинфекција и поремећаја терморегулације.

ЗАКЉУЧАК

У овом случају лабораторијски, серолошки, патохистолошки и цитогенетски налази не могу да диференцирају о ком је подтипу ихтиозе реч јер из техничких разлога не постоји могућност да се утврде генске мутације.

Ипак, клиничка слика на рођењу недвосмислено говори о ретком облику ламеларне ихтиозе (фенотип *Collodion baby*), а хередитет свакако има извесну улогу с обзиром на то да је и старија сестра на рођењу имала сличан фенотип. Лечење деце с овим синдромом треба да омогући нормалан раст и развој пацијената и њихово укључивање у свакодневни живот.

СКРАЋЕНИЦЕ

г. н. – гестацијска недеља,
ПТМ – порођајна телесна маса,
ПТД – порођајна телесна дужина,
ОГ – обим главе,
АС – Апгар скор
SaO₂ – сатурација кисеоником
DNK – дезоксирибонуклеинска киселина
TGM – трансглутаминаза
IgG – имуноглобулин Г
IgM – имуноглобулин М
и.в. – интравенска

ЛИТЕРАТУРА

1. Boparai MS, Dash RG, Sohi BK. Lamellar ichthyosis (collodion baby) with severe bilateral ectropion. *Indian J Ophthalmol* 1988; 36: 140–1.
2. Chandana C, Partha T, Gautam B, Dayal BM. Congenital bilateral ectropion in lamellar ichthyosis. *Oman J Ophthalmol* 2011; 4: 35–6.

3. Rodríguez-Pazosa L, Ginartea M, Vegab A, Toribioa J. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 270–84.
4. Imtiyaz AL, Reyaz AU, Shekh SA. Bilateral Severe Ectropion and Mature Cataract in Lamellar ichthyosis. *J North Zone Ophthalmology Soc* 2004; 6: 157–8.
5. Mary LW, Peter ME. Heterogeneity in autosomal recessive ichthyosis. Clinical and biochemical differentiation of lamellar ichthyosis and nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 477–88.
6. Michael H, Ronald M. Clinical, histologic, and cell kinetic discriminants between lamellar ichthyosis and nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 489–93.
7. Peña-Peñabad C, García-Silva J, de Unamuno-Pérez P. Estudio clínico e histopatológico de 17 casos de ictiosis laminar. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 365–438.
8. Van Gysel D, Lijnen RL, Moekti SS, de Laat PC, Oranje AP. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 87: 472–5.
9. AL-Hussain H, AL-Rajhi AA, AL-Qahtanis, Meyer D. Congenital upper eyelid eversion complicated by corneal perforation. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 771–3.
10. Heiko T. The ichthyosis. A guide to clinical diagnosis, genetic counselling, and therapy, Springer. Verlag, 1989.
11. Facchiano A, Facchiano F. Transglutaminases and their substrates in biology and human diseases: 50 years of growing. *Amino Acids* 2009; 36: 599–614.
12. Farasat S, Wei MH, Herman M, et al. Novel transglutaminase-1 mutations and genotype-phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. *J Med Genet* 2009; 46: 103–11.
13. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267: 525–8.
14. Herman ML, Farasat S, Steinbach PJ, et al. Transglutaminase-1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: summary of mutations (including 23 novel) and modeling of TGase-1. *Hum Mutat* 2009; 30: 537–47.
15. Thomas AC, Tattersall D, Norgett EE, O'Toole EA, Kelsell DP. Premature terminal differentiation and a reduction in specific proteases associated with loss of ABCA12 in Harlequin ichthyosis. *Am J Pathol* 2009; 174: 970–8.
16. Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H et al. Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in ABCA12-deficient harlequin ichthyosis model mice. *Am J Pathol* 2010; 177: 106–18.
17. Tsuji-Abe Y, Akiyama M, Nakamura H, et al. DNA-based prenatal exclusion of bullous congenital ichthyosiform erythroderma at the early stage, 10 to 11 weeks' of pregnancy, in two consequent siblings. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 1008–11.
18. Luu M, Cantatore-Francis JL, Glick SA. Prenatal diagnosis of genodermatoses: current scope and future capabilities. *Int J Dermatol* 2010; 49: 353–61.
19. Uitto J, Pfendner E, Jackson LG. Probing the fetal genome: progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Trends Mol Med* 2003; 9: 339–43.
20. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 82–5.
21. Saracoglu ZN, Tekin N, Urer SM, Sabuncu I, Aksit A. Oral acitretin treatment in severe congenital ichthyosis of the neonate. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 61–4.
22. Paige DG, Judge MR, Shaw DG et al. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992; 4: 387–91.
23. Heiko T, Walter HCB, Treatment of ichthyosis-There is always something you can do! In Memoriam: Wolfgang Küster. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 542–7.
24. Beverley DW, Wheeler D, High plasma urea concentrations in collodion babies, *Arch Dis Child* 1986; 61: 696–8.
25. Chiaretti A, Schembri Wismayer D, Tortorolo L, Piastra M, Polidori G. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr* 1997; 86: 330–1.
26. Ramírez ME, Youseef WF, Romero RG, Martínez JM, González-Enseñat MA, Vilaplana XS. Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 282–5.
27. Pigg M, Gedde-Dahl T Jr, Cox D, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Dahl N. Strong founder effect for a transglutaminase 1 gene mutation in lamellar ichthyosis and congenital ichthyosiform erythroderma from Norway. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 589–96.