



W numerze m.in.:

DONIESIENIA ZE ŚWIATA

- Nowe wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży – najważniejsze zmiany wraz z komentarzem — *Łukasz Obrycki, Mieczysław Litwin*
- Mieszanki modyfikowane przeznaczone dla małych dzieci – stanowisko Komitetu ds. Żywienia ESPGHAN — *Jędrzej Sarnecki*
- Probiotyki u dzieci – przegląd aktualnych badań — *Kamil Janowski*
- Znaczenie mikrobioty w rozwoju odpowiedzi immunologicznej – rola oligosacharydów GOS/FOS — *Dariusz Gruszel*

PRACE POGLĄDOWE

- Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące choliny jako składnika pokarmowego o znaczącym wpływie na zdrowie człowieka — *Agata Chmurzyńska, Irena Białokoz-Kalinowska i wsp.*
- Wywiad żywieniowy ukierunkowany na alergię – polska wersja ankiety Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej — *Marta Krawiec, Krzysztof Zakościelny i wsp.*
- Alergia na białka mleka krowiego w praktyce pediatrycznej – praktyczne aspekty stosowania silnych hydrolizatów i mieszanek elementarnych — *Mieczysława Czerwionka-Szaflarska*
- Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych w świetle rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016 — *Monika Wanke-Rytt, Ernest Kuchar*
- Przydatność oznaczania prokalcytoniny w rozpoznawaniu zakażeń u dzieci — *Bartosz Korczowski*
- Popularne mity dotyczące zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych a aktualne rekomendacje — *Andrzej Załęski, Ernest Kuchar*

Rybia łuska wrodzona i dziedziczna u dzieci – aktualne zasady postępowania — *Karolina Grzybowska*

- Obiektywne metody oceny zapotrzebowania energetycznego i składu ciała w wybranych wrodzonych wadach metabolizmu — *Dariusz Rokicki, Edyta Szymańska i wsp.*
- Dojrzewanie w pigułce — *Karolina Skrzyńska, Agnieszka Zachurczok*
- Ubytek przegrody międzykomorowej — *Robert Sabiniewicz*
- Przydatność oznaczania S-adenozylometioniny i S-adenozylhomocysteiny do rozpoznawania wrodzonych zaburzeń metylacji — *Anna Bogdańska, Dariusz Kozłowski i wsp.*
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u dzieci — *Patryk Lipiński*

PRACE ORYGINALNE

- Ocena postępowania ratunkowego w drgawkach gorączkowych u dzieci na etapie przedszpitalnym i wczesnoszpitalnym — *Barbara Steinborn, Paweł Panieński i wsp.*

OPIS PRZYPADKU

- Moja przygoda z celiakią. Od Interlaken 1969 do Oslo 2012 — *Krystyna Karczewska*
- Zespół Guillaina-Barrégo czy deficyt dehydrogenazy pirogronianu – trudności diagnostyczne na podstawie przypadków klinicznych — *Dariusz Rokicki, Piotr Buda i wsp.*



www.standardy.pl/pediatric

Rybia łuska wrodzona i dziedziczna u dzieci – aktualne zasady postępowania

Congenital and hereditary ichthyosis in children
– actual principles of management

Karolina Grzybowska

Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

STRESZCZENIE

Rybie łuski należą do grupy genodermatoz związanych z uogólnionym zaburzoną rogowaceniem i złuszczeniem naskórka. W artykule przedstawiono najczęściej występujące rodzaje rybich łusek wrodzonych i dziedzicznych. Diagnostyka tych schorzeń opiera się najczęściej na obrazie klinicznym (objawach skórnych oraz z innych narządów), szczegółowym wywiadzie, w tym rodzinnym, biopsji skóry i badaniach genetycznych. Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu miejscowych środków nawilżających oraz miejscowych leków. W terapii rybich łusek wrodzonych i dziedzicznych szczególną grupą chorych są noworodki.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2018 ■ T. 15 ■ 93-100

SŁOWA KLUCZOWE: ■ RYBIA ŁUSKA WRODZONA ■ RYBIA ŁUSKA DZIEDZICZNA ■ ROGOWACENIE NASKÓRKA ■ RYBIA ŁUSKA ARLEKINOWA ■ ZESPÓŁ DZIECKA KOLODIONOWEGO

ABSTRACT

Ichthyoses belong to the genodermatotic group and are characterized by disturbed keratinization and exfoliation of the epidermis. In this article, we presented the most often occurring congenital and hereditary ichthyosis. Diagnosis of these conditions is based on the clinical presentation (skin and other organ symptoms), detailed medical and family history, skin biopsies and genetic tests. Management of ichthyosis mainly involves the use of topical moisturizers and topical medications. In the treatment of congenital and hereditary ichthyosis, newborns are a particular group of patients.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2018 ■ T. 18 ■ 93-100

KEY WORDS: ■ CONGENITAL ICHTHYOSIS ■ HEREDITARY ICHTHYOSIS ■ KERATITIS OF THE EPIDERMIS ■ HARLEQUIN ICHTHYOSIS ■ COLLODION BABY SYNDROME

Wstęp

Rybie łuski należą do grupy genodermatoz charakteryzujących się uogólnionym nieprawidłowym rogowaceniem i złuszczeniem naskórka. Nazwę zawdzięczają podobieństwu do łusek ryby – łuski naskórka nakładają się na siebie dachówkowato¹. Wyróżnia się postacię wrodzoną, dziedziczną oraz nabytą. W pierwszym przypadku choroba powstaje w wyniku nieprawidłowości genetycznych lub mutacji ponad 50 genów², które są odpowiedzialne za defekty strukturalne naskórka oraz zaburzenia biochemiczne keratyn naskórkowych i lipidów warstwy rogowej¹. W postaci nabytej dochodzi do uszkodzenia bariery naskórka u osób niedożywionych, z chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi, zakaźnymi.

Rybie łuski mogą przybierać postać zlokalizowaną lub uogólnioną. W postaci uogólnionej choroba dotyczy skóry gładkiej, owłosionej oraz przydatków skóry – płytek paznokciowych i włosów.

Obraz tego schorzenia jest różny w zależności od odmiany i wykazuje różnice fenotypowe^{1,2}.



GŁÓWNE TEZY

- Rybia łuska to rzadko występująca choroba uwarunkowana genetycznie.
- Rybia łuska może wystąpić w każdym wieku.
- Szczególnie niebezpieczną postacią jest rybia łuska arlekinowa, pojawiająca się po urodzeniu, która może być stanem zagrożenia życia noworodka.

W styczniu 2009 r. w Soreze podczas Konferencji Poświęconej Rybiej Łusce (ang. *The Ichthyosis Consensus Conference*) ustalono klasyfikację choroby². Opiera się ona na patofizjologii, objawach klinicznych oraz na sposobie dziedziczenia. Wyróżnia się 2 grupy rybich łusek:

- postacię niezwiązaną z zespołami (ang. *non-syndromic ichthyosis*) – objawy kliniczne dotyczą skóry:
 - rybia łuska wrodzona (ang. *congenital ichthyosis*),
 - rybia łuska dziedziczna (ang. *hereditary ichthyosis*);
- postacię występującą w zespołach (ang. *syndromic ichthyosis*) – objawy kliniczne dotyczą skóry i innych narządów.

W dalszej części artykułu przedstawiono najczęściej występujące rodzaje rybich łusek wrodzonych i dziedzicznych.

Rybie łuski niewystępujące w zespołach

Rybia łuska wrodzona

Rybia łuska arlekinowa (ang. *harlequin ichthyosis*) jest ciężką postacią rybiej łuski wrodzonej, występuje z częstością 1 na 1 mln urodzeń. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Część przypadków wiąże się z mutacjami genu *ABCA12* w chromosomie 2, powodującymi utratę funkcji białka transportującego lipidy w ziarnistościach błonowych keratynocytów³. Badania ultrastrukturalne pokazują, że rybia łuska arlekinowa to genetycznie różnorodna grupa zaburzeń, w której zmienione są zarówno międzykomórkowe lipidy, blaszkowate ziarna, jak i ekspresja strukturalnych proteinowych markerów naskórkowej kerytynizacji. Występują także nieprawidłowości w tworzeniu ciał blaszkowatych oraz powiększenie komórek warstwy rogowej z nagromadzeniem licznych struktur pęcherzykowych, doprowadzając do nadmiernego rogowacenia¹.

Objawy kliniczne choroby pojawiają się po urodzeniu. Pacjenci często rodzą się przedwcześnie z małą urodzeniową masą ciała, może dojść do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu (ang. *intrauterine growth restriction*, IUGR). Skóra całego ciała jest twarda, o barwie żółtowo-szkowej lub szarożółtej. Z wyglądu jest podobna do skóry krokodyla. Zmieniony naskórek przypomina strój arlekina, z którym związana jest dawna nazwa: płód arlekinowy (ang. *harlequin fetus*). Mogą występować grube płytki lub blaszki o różnej wielkości i kształcie (wieloboczne, prostokątne, romboidalne). W wyniku nadmiernego rogowacenia skóry czoła, powiek, policzków, nosa może dojść do wywinięcia powiek (łac. *ectropion*) i warg (łac. *elabium*). Pacjenci mogą mieć spłaszczony nos, zniekształcone lub niedorozwinięte małżowiny uszne z czopami rogowymi zamykającymi naturalne otwory tych narządów. Nadmierne rogowacenie na tułowie i brzuchu może tworzyć rogowy pancerz, utrudniający oddychanie. W następstwie licznych nawarstwień rogowych nad stawami kończyny pozostają w przykurczu. Występują utrudnienia ruchów w stawach palców rąk, nadgarstków i stóp. Palce mogą wykazywać niedorozwój i zniekształcenia, może także dochodzić do ich samoistnej amputacji (*ainhum*).

Uszkodzona skóra stanowi wrota dla wtórnych zakażeń bakteryjnych *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, które mogą być przyczyną zakażenia uogólnionego, a nawet zgonu^{1,4}.

W dalszym przebiegu choroby występuje żywoczerwona erytrodermiczna skóra, a płytki rogowe ulegają całkowitemu złuszczeniu. Rogowacenie naskórka utrzymuje się ze zmniejszoną intensywnością, a wytwarzane łuski są drobniejsze i cieńsze¹.

Zespół dziecka kolodionowego (ang. *collodion baby syndrome*) to pojęcie określające stan pacjenta, którego skóra po urodzeniu, z uwagi na zgrubiały naskórek, ma wygląd błony kolodionowej (**Rycina 1**). Dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny. Występuje z częstością 1 na 50 tys. urodzeń¹. Jest łagodną postacią rybiej łuski wrodzonej. W większości przypadków może być początkiem przewlekłych stanów chorobowych, które pojawiają się w latach późniejszych, jak np. rybia łuska blaszkowata (ang. *lamellar ichthyosis*)³. W 10% przypadków obserwowano całkowitą regresję błony kolodionowej do stanu prawidłowej skóry, bez zaburzonego rogowacenia (ang. *self-healing collodion baby*)⁵.

Objawy kliniczne pod postacią uogólnionego nadmiernego rogowacenia naskórka oraz intensywnego rumienia skóry pojawiają się po urodzeniu. U noworodków występuje wywinięcie powiek (łac. *ectropion*), z poszerzeniem i niedomykalnością szpar powiekowych, z obrzękiem spojówek, oraz wywinięcie warg (łac. *eclabium*), z rozwarciem ust w kształcie litery „O”, przypominające „pyszczyki rybi”. W niektórych przypadkach obserwuje się deformację kształtu nosa oraz niedorozwój lub zniekształcenie małżowin usznych, ze zwichnięciem zewnętrznych ujść przewodów tych narządów. Ruchomość kończyn górnych, dolnych, a także palców rąk jest ograniczona. Paznokcie i włosy pozostają niezmienione. Na skutek wykonywanych przez pacjenta ruchów dochodzi do pęknięcia błony kolodionowej, z powstawaniem głębokich ran. Zmiany te w okolicach pachowych, pachwinowych i na szyi mogą sięgać skóry właściwej. Błona kolodionowa w wyniku pęknięć oraz stosowania miejscowych leków natłuszczających i nawilżających



RYCINA 1. Zespół dziecka kolodionowego – skóra po urodzeniu pokryta jest zgrubiałym naskórkiem o wyglądzie błony kolodionowej (materiał własny)



RYCINA 2 A. Pacjent z zespołem *collodion baby* – zniekształcone małżowiny uszne (materiał własny)



RYCINA 2 B. Pacjent z zespołem *collodion baby* – wywinięcie powiek i warg, usta w kształcie litery O (materiał własny)



RYCINA 2 C. Pacjent z zespołem *collodion baby* – ograniczona ruchomość palców dłoni (materiał własny)



RYCINA 2 D. Pacjent z zespołem *collodion baby* – złuszczenie błony kolodionowej dużymi płatami (materiał własny)



RYCINA 2 E. Pacjent z zespołem *collodion baby* – przykurcze w kończynach dolnych (materiał własny)



RYCINA 2 F. Pacjent z zespołem *collodion baby* – pęknięcia błony kolodionowej z powstawaniem rozpadlin (materiał własny)

ulega złuszczeniu dużymi płatami (**Rycina 2**). Proces ten może trwać od kilku dni do kilku tygodni i zależy od objawów nadmiernego rogowacenia¹.

Noworodek z zespołem tych zmian jest narażony w pierwszych dobach życia na ciężkie powikłania. Należą do nich: zaburzenia wodno-elektrolitowe z odwodnieniem i hipernatremią, zaburzenia w utrzymaniu stałej temperatury ciała, wtórne zakażenia bakteryjne (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) i grzybicze^{1,5}.

Rybia łuska blaszkowata (ang. *lamellar ichthyosis*) to choroba, którą poprzedzają objawy zespołu dziecka kolodionowego lub rybiej łuski arlekinowej. Dziedziczona jest autosomalnie recesywnie, chociaż opisywano przypadki dziedziczenia autosomalnego dominującego, w którym objawy skórne ujawniały się po pewnym okresie od urodzenia¹. Zaburzenia molekularne w tej chorobie dotyczą genu transglutaminazy-1 (TG-1), zlokalizowanego w chromosomie 14q11. Brak aktywności TG-1 warunkuje zaburzenia rogowacenia z nieprawidłowym tworzeniem tzw. zrogowaciałej koperty (ang. *cornified envelope*)³.

Choroba ma przewlekły, postępujący przebieg, a zmiany nasilają się z wiekiem. Cechą charakterystyczną jest nadmierne rogowacenie z dużymi, grubymi łuskami barwy od ciemnoszarej do ciemnobrązowej, kształtu romboidalnego, prostokątnego i wielobocznego. Nasilone objawy występują głównie w dołach pachowych, łokciowych i podkolanowych, w fałdach skóry, ale również na rękach i stopach. Stałą cechą jest suchość skóry. Schorzeniu może towarzyszyć wywinięcie powiek (łac. *ectropion*). Płytki paznokciowe dłoni i stóp są zgrubiałe.

W badaniu histologicznym obserwuje się przerost warstwy rogowej o cechach *orthohyperkeratosis* oraz rogowacenie ujść mieszków włosowych. Warstwa komórek ziarnistych wykazuje zgrubienie z kilkukrotnym zwielokrotnieniem warstw tych komórek¹.

Nadmierne rogowacenie epidermolityczne, s. erythrodermia rybioluskowata pęcherzowa (ang. *epidermolytic ichthyosis*, *bullous ichthyosiform erythroderma*) to choroba o cechach wrodzonej erythrodermii z zaburzeniami rogowacenia o cechach *orthohyperkeratosis* (nadmierne rogowacenie), z ogniskową *parakeratosis* (niepełne rogowacenie), z towarzyszącymi epidermolitycznymi śródskórnymi pęcherzami.

Dziedziczona jest autosomalnie dominująco z różną ekspresją genową. Występuje z częstością 1 na 300 tys. urodzeń. Zmiany chorobowe występują rodzinie i mogą dotyczyć kilku pokoleń. Połowa przypadków pojawia się sporadycznie i jest wynikiem nowo powstałej mutacji¹. Różnorodność fenotypowa choroby wynika z kolejnych mutacji genów keratyny K1 i K10. Powstają one w następstwie mutacji genów keratyny 1 w chromosomie 12 lub keratyny 10 w chromosomie 17. Ww. mutacje prowadzą

do patologicznego nagromadzenia się tonofilamentów w komórce³.

Objawy kliniczne, pod postacią uogólnionej erythrodermii z licznymi powierzchownymi pęcherzami i płytkimi nadżerkami, występują przy urodzeniu. Wygląd skóry noworodka w pierwszych dobach życia przypomina skórę oparzoną gorącą wodą. Choroba dotyczy całej skóry ze zgięciami stawowymi oraz dłoni i podeszew stóp. Częstość występowania pęcherzy oraz stanu erythrodermicznego skóry zmniejsza się w późniejszych miesiącach życia.

U dzieci starszych pęcherze występują sporadycznie. Lokalizują się głównie na kończynach ze względu na urazy mechaniczne. Skóra twarzy jest bez cech *ectropion*. Włosy i błony śluzowe pozostają niezmienione. Płytki paznokciowe są miernie zgrubiałe. W dołach pachowych i w zgięciach stawowych naskórek może ulec maceracji¹.

Rybia łuska dziedziczna

Rybia łuska pospolita (ang. *ichthyosis vulgaris*) to najczęstsza i najłagodniejsza postać wśród rybich łusek. Dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Występuje z częstością 1 na 250-1 tys. urodzeń. Ostatnio szkocka grupa badaczy odkryła, że jest ona związana z mutacją genu dla filagryny (FLG). W konsekwencji dochodzi do nieprawidłowej budowy bariery naskórkowej i zaburzenia jej funkcji. Schorzeniu często towarzyszą atopowe zapalenie skóry (50-60%) oraz alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek³. Objawy kliniczne pojawiają się po 3. miesiącu życia¹. Zmiany skórne w postaci cienkich, otrębiastych i białych łusek są uogólnione, rozlane, z zawsze wolnymi dołami pachowymi i podkolanowymi. Na twarzy występują głównie na czole i policzkach, na kończynach – po stronie prostowników, na tułowiu – przeważnie na plecach. W tej chorobie obserwuje się pogłębione bruzdowanie, obecne na dłońach i podeszwach stóp. Późniejszymi objawami mogą być obniżona potliwość, świąd, rogowacenie przymieszkowe. W obrazie histologicznym obserwuje się zmniejszenie lub brak warstwy ziarnistej naskórka oraz wadę ziaren keratohialiny^{1,3}.

Rybia łuska X-chromosomalna (ang. *recessive X-linked ichthyosis*) jest związana z niedoborem sulfatazy steroidowej w następstwie efektu genu zlokalizowanego w chromosomie X (STS). Choroba występuje wyłącznie u mężczyzn, z częstością 1 na 6 tys. urodzeń. Zmiany pojawiają się po urodzeniu, bez cech *collodion baby*, lub do 3. m.ż. U 1/3 pacjentów mogą pojawić się komplikacje podczas porodu, związane z opóźnionym rozwarciem szyjki macicy. U części chłopców może występować wnetrostwo (5-20%) oraz dystrofia rogówki.

Zmiany w postaci cienkich lub grubych, dużych, ciemnobrązowych łusek są uogólnione i rozlane. Lo-

kalizują się na bocznych powierzchniach twarzy, szyi i brzucha, zajęte są także doły łokciowe, pachowe i podkolanowe. U ok. 2/3 przypadków chłopców i mężczyzn występuje „brudny wygląd skóry”^{1,3}.

Diagnostyka

Diagnostyka rybiej łuski wrodzonej i dziedzicznej opiera się najczęściej na obrazie klinicznym (objawach skórnych oraz z innych narządów), szczegółowym wywiadzie, w tym rodzinnym, biopsji skóry i badaniach genetycznych.

Podczas zbierania wywiadu niezwykle pomocne są odpowiedzi na pytania:

- Kiedy pojawiła się choroba: po urodzeniu czy kilka miesięcy później?
- Czy po porodzie wystąpił zespół dziecka kolodionowego?
- Czy skóra wyglądała jak poparzona wodą?
- Czy zmianom skórным towarzyszyły pęcherze?
- Czy przy porodzie pojawiły się komplikacje, np. opóźnione rozwarcie szyjki macicy?
- Czy miało miejsce wtórne zakażenie bakteryjne?
- Czy objawom towarzyszą świąd, alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek?
- Czy w rodzinie były lub są osoby z podobnymi zmianami skórnymi?

To tylko niektóre pytania, które warto zadać rodzicom pacjenta w celu ustalenia rodzaju rybiej łuski, jaki występuje u chorego.

W diagnostyce pomocna jest biopsja skóry. Pobrany wycinek poddawany jest analizie histopatologicznej, immunohistochemicznej i ultrastrukturalnej pod mikroskopem (światłowym, fluorescencyjnym i elektronowym). Otrzymany wynik może przybliżyć do rozpoznania lub je potwierdzić. Dla przykładu, w rybiej łusce blaszkowatej charakterystyczny jest przerost warstwy rogowej o cechach nadmiernego rogowacenia (łac. *orthohyperkeratosis*), a warstwa komórek ziarnistych wykazuje zgrubienie, z kilkukrotnym zwielokrotnieniem warstw tych komórek. W przypadku nadmiernego rogowacenia epidermolitycznego, oprócz *orthohyperkeratosis* z ogniskowym niepełnym rogowaceniem (łac. *parakeratosis*), typowa jest obecność epidermolitycznych śródskórnokowych pęcherzy. Rutynowa biopsja skóry nie jest z reguły pomocna w diagnostyce noworodków z zespołem dziecka kolodionowego i nie jest rekomendowana do czasu, aż błona ulegnie złuszczeniu⁵.

W celu oceny stanu ogólnego pacjenta należy zlecić morfologię, wykładniki funkcji nerek, wątroby, wykładniki stanu zapalnego. Przy podejrzeniu zakażenia, np. skóry, należy pobrać posiew w kierunku bakterii, grzybów i niekiedy innych patogenów.

Z uwagi na występowanie tła alergicznego, np. w rybiej łusce pospolitej, powinno się rozszerzyć diagno-

stykę o badanie immunoglobulin klasy E, a niekiedy o testy z krwi RAST.

Ważną rolę w diagnostyce odgrywają badania genetyczne. Istnieją mutacje ponad 50 genów² odpowiedzialnych za występowanie rybiej łuski. Do znanych należą mutacje genów: *ABCA12*, transglutaminazy-1 (TG-1), keratyny K1 i K10, filagryny (FLG).

Diagnostykę rybiej łuski można także rozszerzyć o badanie ultrasonograficzne prenatalne, które głównie zarezerwowane jest dla chorych z rodzinnym występowaniem schorzenia. Podczas takiego badania, np. w przypadku płodu z rybią łuską arlekinową, można zaobserwować wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, brak kości nosowej, duże, szeroko otwarte usta, dysplastyczne małżowiny uszne, nieprawidłowe położenie dłoni z obrzękniętymi palcami, podskórne obrzęki ud oraz stóp⁶.

Szeroka i dokładna diagnostyka w wielu przypadkach pozwala ustalić rozpoznanie konkretnego rodzaju rybiej łuski wrodzonej i dziedzicznej.

Leczenie

Leczenie pacjentów z rybią łuską wrodzoną i dziedziczną jest procesem złożonym i stale dynamicznym. Początkowo polega przede wszystkim na stosowaniu miejscowych środków nawilżających oraz miejscowych leków. Miejscowe leki nie leczą nadmiernego rogowacenia, ale je stopniowo ograniczają, poprawiając wygląd skóry. Nie ma jednego schematu leczenia dla każdego chorego. Najlepsza terapia miejscowa dla konkretnego pacjenta jest wynikiem wielu miesięcy (lat) ciężkiego zaangażowania zarówno specjalistów, jak i pacjenta⁷.

W prowadzeniu dzieci z rybimi łuskami wrodzonymi, które są rzadkie i heterogenne, ważny jest kontakt z doświadczonymi lekarzami, którzy zajmują się takimi przypadkami w wyspecjalizowanych ośrodkach na świecie. W Polsce w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń specjalizuje się Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) w Warszawie.

W leczeniu rybiej łuski wrodzonej i dziedzicznej szczególną grupą chorych są noworodki. Do Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD trafia rocznie kilka przypadków małych pacjentów z zespołem dziecka kolodionowego. Noworodki przyjeżdżają w pierwszych dobach życia, ponieważ objawy kliniczne w postaci uogólnionego nadmiernego rogowacenia naskórka oraz intensywnego rumienia skóry pojawiają się po urodzeniu.

Błona kolodionowa pęka przez pierwsze doby życia, następnie ulega złuszczeniu dużymi płatami. Może ono trwać od kilku dni do kilku tygodni, w zależności od objawów nadmiernego rogowacenia. Konsekwencją uszkodzenia funkcji bariery naskórko-

wej są zaburzenia w utrzymaniu stałej ciepłoty ciała oraz transepidermalna utrata wody.

W Klinice Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD noworodki z rybią łuską zajmują stanowiska intensywnej terapii. Ma to na celu stałe monitorowanie podstawowych funkcji życiowych. Małym pacjentom są pobierane regularnie badania: morfologia, elektrolity, wykładniki stanu zapalnego. Ważne jest mierzenie temperatury ciała. Temperatura w inkubatorze powinna być ustawiona na niższą niż zazwyczaj: 32-34°C³. W Klinice pacjenci z rybią łuską są kąpieni 1 x/dobę, początkowo przez personel medyczny (lekarza, pielęgniarkę), a w kolejnych dobach przez rodziców. Podczas kąpieli, za pomocą nożyczek, usuwa się nadmiar „wiszących” płatów zrogowaciałego naskórka. Z uwagi na ruchliwość dziecka bandażuje się mu dłonie i stopy, nasącza je środkiem nawilżającym w celu ochrony przed włożeniem palców do jamy ustnej i rozdrapaniem zmian. Niekiedy przed takim zabiegiem pacjentowi podaje się leki przeciwbólowe.

Skóra noworodka jest nawilżana 3 x/dobę. W naszym ośrodku ważną rolę odgrywa silikon w postaci maści, który natłuszcza skórę, hamuje procesy zapalne, ułatwia gojenie się ran. Ww. procedury zwiększają gojenie uszkodzonej skóry i poprawiają jej wygląd (**Rycina 3**).

Pacjenci z ciężkim wywinięciem powiek (łac. *ectropion*) są konsultowani i leczeni przez okulistów. W celu ochrony przed wysychaniem gałki ocznej stosuje się krople nawilżające. W tutejszej Klinice używany jest Corneregel, który ma działanie łagodzące i przyspieszające regenerację nabłonka rogówki. U noworodków z podejrzeniem lub z potwierdzonym zakażeniem skóry bądź posocznica jak najszybciej wdraża się antybiotykoterapię dożylną, początkowo empiryczną, po otrzymaniu wyniku posiewu – celowaną. Najczęściej są to zakażenia o etiologii *S. aureus* lub *P. aeruginosa* oraz grzybiczej.

Do Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD trafiają pojedyncze przypadki noworodków z rybią łuską arlekinową, w stanie skrajnie ciężkim. U pacjentów tych nadmierne rogowacenie na tułowie i brzuchu tworzy rogowy pancerz, utrudniający ruchomość klatki piersiowej, a tym samym oddychanie. W takiej sytuacji wymagana jest intubacja i podłączenie do wentylacji mechanicznej. Noworodki z rybią łuską arlekinową, z uwagi na uszkodzoną skórę, która stanowi wrota dla wtórnych zakażeń bakteryjnych, są narażone na uogólnione zakażenia, a nawet zgon. Dlatego przy jakimkolwiek podejrzeniu zakażenia wprowadzana jest szerokospektralna antybiotykoterapia dożylna. Tacy pacjenci mają problemy z żywieniem enteralnym. Zakładane są im sondy dożołądkowe lub wkłucie centralne do żywienia pozajelitowego.

Innym problemem u tych chorych są przykurcze w kończynach i utrudnione ruchy spowodowane licznymi nawarstwieniami rogowymi nad stawami. W takich przypadkach już w okresie noworodkowym potrzebna jest interwencja ortopedyczna⁴.

Pacjenci ze zniekształconymi lub niedorozwiniętymi małżowinami usznymi, z czopami rogowymi zamykającymi naturalne otwory tych narządów są konsultowani i leczeni przez laryngologa^{3,5}.

U noworodków z rybią łuską arlekinową, oprócz prowadzonej terapii, tak jak w przypadku zespołu dziecka kolodionowego, stosuje się również leczenie systemowo retinoidami, pochodnymi witaminy A. Ich działanie zapobiega rogowaceniu. Terapię z reguły wprowadza się w 3. dobie życia⁵. Najczęściej stosuje się acytretynę w dawce 0,5-1 mg/kg m.c./dobę. Kuraacja powinna trwać nie krócej niż 6 miesięcy. Podczas leczenia na początku terapii, po 2 tygodniach od wprowadzenia i po zmianie dawki monitoruje się stężenie lipidów, morfologię oraz parametry funkcji wątroby. Dawka toksyczna dla szkieletu występuje przy podaży > 1 mg/kg m.c./dobę^{3,5}.

W prowadzeniu noworodków z rybią łuską ważną rolę odgrywają specjaliści: neonatolog, dermatolog, genetyk, a w indywidualnych przypadkach – okulista, laryngolog, ortopeda. Taki zespół planuje kolejne etapy diagnostyczne i lecznicze.



RYCINA 3. Pielęgnacja skóry noworodka



DO ZAPAMIĘTANIA

- Rybie łuski wrodzone i dziedziczne należą do grupy genodermatoz związanych z uogólnionym zaburzeniem rogowaceniem i złuszczeniem naskórka.
- Wyróżnia się wiele postaci rybich łusek. Do najcięższych należy rybia łuska arlekinowa.
- Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym, wywiadzie, biopsji skóry i badaniach genetycznych.
- Prowadzenie pacjentów z rybią łuską wrodzoną i dziedziczną jest procesem złożonym i stale dynamicznym. Nie ma jednego schematu leczenia dla każdego chorego.
- Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu miejscowych środków nawilżających oraz miejscowych leków.
- U noworodków z ciężkimi przypadkami rybich łusek mogą występować stany zagrażające życiu.

Poniżej wymieniono metody leczenia rybich łusek wrodzonych i dziedzicznych u niemowląt i dzieci starszych. Należą do nich:

1. Miejscowe środki nawilżające – poprawiają funkcję bariery skórnej, redukują rogowacenia naskórka oraz zmniejszają świąd. Pacjenci stosują je z reguły 2-3 x/dobę. Można je podzielić na:
 - kremy nawilżające (woda w oleju) – są mniej tłuste, zawierają wodę, emolienty, glikol propylenowy, glicerynę, pantenol;
 - maści nawilżające (olej w wodzie) – są bardziej tłuste i bardziej przylegają do skóry niż kremy, w ich skład wchodzi wazelina, oleje mineralne, lanolina, olej silikonowy⁷.
2. Codzienne kąpiele po 15-30 min – fizyczny kontakt wody ze skórą uwadnia warstwę rogową naskórka, zmniejsza jego rogowacenie, co pozwala oczyścić powierzchnię z łusek. Kąpiel, a następnie nakładanie środków nawilżających natychmiast po niej poprawia uwodnienie skóry, szczególnie u pacjentów z nadmiernym rogowaceniem i atopowym zapaleniem skóry. Niekiedy, w celu lepszego nawilżenia, do wody dodaje się środki z olejami mineralnymi i lanoliną. Wielu pacjentów rekomenduje kąpiel w wodzie z dodatkiem soli (ok. 250 ml), która pomaga w redukcji nadmiaru łusek i poprawia ogólny wygląd skóry⁷. Wolfgang Küstner odkrył dobre właściwości wodorotlenku sodu w leczeniu rybich łusek. Potocznie nazywana soda, dodana do wody (2 garście), jest bardzo pożyteczna w usuwaniu nadmiaru zrogowaciałego naskórka. Ponadto redukuje uczucie dyskomfortu przy kontakcie wody z pękniętą skórą. Taką terapię można stosować 3-7 x/tydzień^{3,7}.
3. Środki keratolityczne – używane w celu usuwania martwych komórek naskórka. Stosowane są głównie u dzieci starszych. Miejscowa aplikacja tych produktów u niemowląt może prowadzić do ich systemowego wchłaniania i tym samym być niebezpieczna.

Do najbardziej znanych należą:

- kwas mlekowy – najlepiej 5%, najczęściej występuje w stężeniu 12-14%; stosuje się go głównie przy łagodnym rogowaceniu naskórka; wielu pacjentów na początku terapii może narzekać na pieczenie i/lub parzenie, ale zwykle ten dyskomfort znika wraz z usuwaniem naskórkiem;
- mocznik – oprócz właściwości złuszczących naskórek ma zdolność uwodnienia warstwy rogowej naskórka poprzez wchłanianie wody ze skóry właściwej i ze środowiska zewnętrznego; występuje w stężeniu 5, 10 i 20%; wysoka koncentracja mocznika jest wykorzystywana przy ciężkim rogowaceniu, np. na dłoniach i podeszwach stóp^{3,7};
- kwas salicylowy – ma duże właściwości keratolityczne; w stężeniu 2-6% jest używany w łagodnym rogowaceniu naskórka; bardziej stężony (17-20%) może być wykorzystany przez krótki okres (maks. 3 dni) na ograniczonych obszarach skóry, które są odporne na inne słabsze leczenie; z uwagi na możliwość systemowego wchłaniania leku ze skóry jest niebezpieczny dla noworodków oraz małych dzieci i dlatego nie można go stosować w tej grupie wiekowej^{3,7};
- kwas glikolowy – jest dostępny w kremach w stężeniu 5-10%; używa się go w łagodnych przypadkach rybich łusek⁷.
- 4. Miejscowe retinoidy – uwaga: leki zarezerwowane dla dzieci > 12. roku życia. Redukują spójność komórek nabłonkowych, stymulują dojrzewanie komórek oraz hamują syntezę keratyn. Miejscowe retinoidy dzielą się na słabe, umiarkowane i mocne, jeśli chodzi o działanie. Do działań niepożądanych leków należą: pieczenie, suchość, początkowo rozjaśnianie skóry, rumień. Łagodne miejscowe retinoidy mogą zawierać adapalen w postaci 0,1% kremu, umiarkowane – tretynoinę w postaci 0,5-1% kremu, mocne – tazaroten w postaci 0,05-0,1% kremu. Przy stosowaniu tych leków należy pamiętać o ich działaniu teratogennym, szczególnie u pacjentek w wieku rozrodczym. Stosowanie retinoidów na dużej powierzchni skóry może doprowadzić do systemowego wchłaniania leku. W celu aklimatyzacji i uniknięcia działań niepożądanych leczenia powinno się rozpoczynać od minimalnych dawek leku, co 3-4 dni, a następnie w zwiększonych dawkach lek należy stosować codziennie. Z uwagi na fototoksyczność retinoidów zapobiegawczo powinno się stosować kremy z filtrem UV⁷. Terapia retinoidami może trwać przez całe życie, z przerwami w okresie, gdy skóra ma lepszy wygląd.
- 5. Systemowe retinoidy – stosowane w ciężkich przypadkach rybich łusek. Najbardziej znanym retinoidem stosowanym systemowo jest acytretyna.
- 6. Blokery metabolizmu kwasu retinowego – nowe, niezarejestrowane leki, wykorzystywane w terapii

rybiej łuski blaszkowatej. Mają lepszą farmakokinetykę i lepszy profil tolerancji, nie wywołują działania teratogennego³.

7. Witamina D₃ – wpływa na utrzymanie prawidłowej bariery naskórkowej i zmniejsza stan zapalny skóry. Opisano przypadki rybiej łuski wrodzonej, której towarzyszył ciężki niedobór witaminy D₃ (< 4 ng/mL) oraz krzywica. Przez 10 dni dzieciom w wieku od 9 miesiąca do 8 lat podawano witaminę D₃ w dawce 60 000 IU/dobę. Po miesiącu u większości pacjentów skóra miała wygląd zbliżony do prawidłowego. U wszystkich chorych wycofały się przykurcze w kończynach. Pokazuje to, że witamina D₃ może być wykorzystywana w alternatywnej terapii u małych dzieci dotkniętych wrodzoną rybią łuską i niedoborem witaminy D₃⁸. Witamina D₃ powinna być suplementowana u pacjentów z rybią łuską wrodzoną i dziedziczną, nie tylko przy jej ciężkich niedoborach, lecz także, tak jak w populacji osób zdrowych, w dawkach ustalonych dla odpowiedniego wieku^{5,9}.
8. Kalcypotriol – syntetyczny analog kalcytriolu. Wywiera 100-200 razy słabsze działanie na gospodarkę wapniowo-fosforanową niż preparaty witaminy D₃. Indukuje różnicowanie i hamuje proliferację komórek naskórka, zmniejsza odczyn zapalny. Badania wykazały, że stosowanie kalcypotriolu miejscowo w postaci kremów, maści zmniejsza rogowacenie naskórka oraz szorstkość skóry u pacjentów z rybią łuską wrodzoną i dziedziczną¹⁰.

Podsumowanie

Rybie łuski wrodzone i dziedziczne to rzadkie choroby skóry, które związane są z nadmiernym i nieprawidłowym rogowaceniem naskórka. Diagnostyka opiera się najczęściej na obrazie klinicznym, szczegółowym wywiadzie, w tym rodzinnym, biopsji skóry, badaniach genetycznych. Leczenie dzieci jest długoterminowe i wielokierunkowe. Wymaga doświadczenia wielu specjalistów: neonatologa, pediatry, dermatologa, genetyka, okulisty, laryngologa, chirurga, ortopedy. Taki zespół planuje kolejne etapy diagnostyczne i lecznicze. Szczególną grupą pacjentów w terapii rybich łusek są noworodki, u których mogą wystąpić stany zagrażające życiu przez pierwsze tygodnie, a nawet miesiące.

lek. Karolina Grzybowska

✉ Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20

k.grzybowska@ipczd.pl

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Urban J. Wybrane zagadnienia genodermatoz wieku rozwojowego – rybia łuska wrodzona i dziedziczna. *Nowa Medycyna* 2000;2:297-432.
- ² Marukian N, Choate K. Recent advances in understanding ichthyosis pathogenesis. *F1000 Research* 2016;5:1-9.
- ³ Oij V, Traupe H. Ichthyosis Clinical Manifestations and Practical Treatment Options. *Aim J Clin Dermatol* 2009;10:351-364.
- ⁴ Parikh K, Brar K, Glick J i wsp. A case report of fatal harlequin ichthosis: Insights into infectious and respiratory complications. *Jade Case Reports* 2016;2:301-303.
- ⁵ Dyer J, Spraker M, Williams M. Care of the newborn with ichthyosis. *Dermatologic Therapy* 2013;26:1-15.
- ⁶ Berg C, Geipel A, Kohl M i wsp. Prenatal sonographic features of Harlequin ichthyosis. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:48-51.
- ⁷ Fleckman P, Newell B, Van Steensel i wsp. Topical treatment of ichthyoses. *Dermatologic Therapy* 2013;26:16-25.
- ⁸ Sethuraman G, Marwaha R, Challa A i wsp. Vitamin D: A new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics* 2016;137:1-7.
- ⁹ Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D i wsp. Witamina D₃: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Stand Med Pediatr* 2013;10:575-578.
- ¹⁰ Hernandez-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A i wsp. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *American Academy of Dermatology* 2013;69:544-549.