

# RANE KOD DJECE I BULOZNA EPIDERMOLIZA

NIVES PUSTIŠEK, IRENA BABIĆ<sup>1</sup>, ANTUN KLJENAK<sup>1</sup>, NEDA STRIBER<sup>1</sup>,  
STJEPAN VIŠNJIĆ<sup>1</sup> i MAJA KARAMAN ILIĆ<sup>2</sup>

*Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za pedijatriju,  
<sup>1</sup>Klinika za dječju kirurgiju i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Bulozne epidermolize skupina su nasljednih bolesti karakteriziranih pojavom mjehura na koži i sluznicama kao posljedicom genetskih defekata u strukturnim proteinima kože. Klinička slika pojedinih oblika i podoblika bolesti može bitno varirati. Terapijski pristup ovisi o obliku bolesti, jačini kožnog i sistemnog zahvaćanja i sastoji se od suportivne terapije kutanih i ekstrakutanih manifestacija, te zahvaća multidisciplinarni pristup stručnjaka različitih specijalnosti. Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu i liječenje mjehura i rana te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora.

**KLJUČNE RIJEČI:** bulozne epidermolize, njega kože, liječenje

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Nives Pustišek, dr. med.  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Klinika za pedijatriju,  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: [nives.pustisek@kbcsm.hr](mailto:nives.pustisek@kbcsm.hr)

Bulozne epidermolize (EB) skupina su nasljednih bolesti karakteriziranih pojavom mjehura na koži i sluznicama kao posljedica genetskih defekata u strukturnim proteinima kože. Najčešće se manifestiraju već pri porodu ili u ranom djetinjstvu, vrlo rijetko kasnije. Mjehuri mogu nastati spontano, ali češće djelovanjem već blagih mehaničkih trauma (1). Nasljeđivanje može biti autosomno dominantno i autosomno recesivno, a klinička slika pojedinih oblika i podoblika EB može bitno varirati. Glavni klinički problem jesu sekundarno inficirane erozije koje cijele vrlo polako, te pojava kožnih i sluzničkih karcinoma. Često su uz promjene na koži i sluznicama zahvaćene i druge ektodermalne strukture, kao nokti, kosa i zubi. Neki od podoblika bolesti imaju vrlo izražene ekstrakutane manifestacije kao promjene na očima, orofarinksu, larinksu, gastrointestinalne, genitourinarne, muskuloskeletne, te kardiovaskularne simptome (1-3). Prvi je naziv *epidermolysis bullosa* opisao Koebner 1886. godine (4).

## DIJAGNOZA BULOZNIH EPIDERMOLIZA

Razlikujemo četiri glavna tipa EB, ovisno o lokalizaciji zahvaćenog proteina te mjestu separacije kože:

simpleks EB (epidermolitička), junkcijska EB (lucidolitička), distrofična EB (dermolitička) i Kindlerov sindrom (5,6). Svaki od tipova razlikuje više podtipova bolesti (5,6). Rano postavljanje točne dijagnoze omogućuje pravodobno liječenje, sprječavanje odnosno odgađanje mogućih komplikacija. Dijagnoza nasljednih buloznih bolesti je kompleksna i uključuje kliničku i laboratorijsku evaluaciju bolesti (7).

Anamneza uključuje dob nastanka prvih promjena, detaljnju obiteljsku i osobnu anamnezu, trajanje, tijek, veličinu, učestalost i lokalizaciju mjehura, prisutnost drugih simptoma (svrbež, bol) i zahvaćanje drugih organskih sustava (gastrointestinalni, lokomotorni, genitourinarni, zahvaćanje očiju itd.). Svakako je potrebno navesti sve dosadašnje dijagnostičke postupke i terapiju. Nakon anamneze slijedi somatski i dermatološki status. Dermatološki status uključuje detaljan pregled cijele kože, svih vidljivih sluznica, zahvaćenost adniksa: nokti, kosa, zubi (7,8). Osobito je važno u dermatološkom statusu opisati lokalizaciju i karakter bula i rana uz fotografsku dokumentaciju tzv. *body mapping* (7,8). Intraepidermalni mjehuri su obično mlitavi i šire se na pritisak, mjehuri unutar lamine lucide su

napeti i cijele atrofijom, ali bez ožiljavanja, dok mjehuri subbazalne lamine cijele ožiljavanjem i formiranjem milija (9). Važno je dakle, registrirati i promjene karakteristične za pojedine tipove bolesti (milije, ožiljci, granulacijsko tkivo, promjene pigmentacije itd.) (9). Za postavljanje točne dijagnoze te određivanje podtipova nasljednih EB potrebno je učiniti indirektnu imunofluorescentnu pretragu, elektronsku mikroskopiju kože, analizu monoklonalnim protutijelima, a nekada i gensku analizu (9). Patohistološkom pretragom kože ne može se utvrditi razina separacije, ali je ona nužna zbog isključenja nekih drugih bolesti kože. Indirektna imunofluorescentna pretraga i elektronska mikroskopija mogu precizno utvrditi visinu separacije. Elektronskom mikroskopijom kože mogu se vidjeti ultrastrukturne promjene pojedinih dijelova bazalne membrane, dok su monoklonalna protutijela usmjerena prema strukturnim proteinima ili antigenima u koži koji su promijenjeni ili nedostaju u bolesnika s buloznim epidermolizama (9).

#### TERAPIJSKI PRISTUP

Terapija je simptomatska, ali podiže kvalitetu života i odgađa komplikacije. Terapijski pristup ovisi svaka o obliku i podobliku bolesti, jačini kožnog i sistemnog zahvaćanja, te uključuje multidisciplinarni pristup stručnjaka različitih specijalnosti.

#### *Njega kože*

Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu mjehura i rana, te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora. Koža novorođenčeta i malog djeteta s EB obično je izrazito osjetljiva, čak i na uobičajene postupke kao nošenje, kupanje, oblačenje i previjanje. Svaka manipulacija kožom, npr. trljanje ručnikom ili pelenom, može izazvati stvaranje mjehura. Nerijetko se događa da djeca imaju po pet mjehura postranično na trupu kao posljedica prstiju osobe koja nosi dijete. Idealno je novorođeno dijete s majkom odmah nakon rođenja uputiti u medicinski centar za djecu oboljelu od EB gdje će, uz što raniju potrebnu dijagnostiku i određivanje točnog oblika i podoblika bolesti, educirano osoblje majci dati sve informacije potrebne za svakodnevni život i educirati je kako da se brine za dijete. Kod nošenja djece nikada ne stavljati ruke ispod pazuha i podizati dijete. Kod nošenja novorođenčeta ili dojenčeta treba uvijek biti posebno pažljiv, dijete nježno odići od podloge, jednu ruku staviti ispod glave, drugu ruku ispod donjeg dijela trupa i tako nositi. Kako rastu, djeca postaju sve izloženija traumama, npr. puzanje, hodanje,

trčanje, igranje u parku i slično. U djece s distrofičnim oblikom EB, nakon cijeljenja rana zaostaju ožiljci i ona su još osjetljivija na nove traume. Posebno su osjetljivi laktovi, ručni zglobovi, šake, koljena, potkoljenice, stopala. Roditelje i djecu je potrebno educirati kako da izbjegnu nepotrebne traume. Često je potrebna i stručna pomoć da nauči roditelje da dijete ne odgajaju previše zaštitnički te da mu omoguće koliko je moguće normalan rast i razvoj, te uključenje u kolektiv (vrtić, školu). Na najizloženija područja se mogu staviti protektivni oblozi da ih dodatno zaštite.

Posebnu pozornost treba obratiti odabiru odjeće, jer šavovi na odjeći ili pregruba obuća mogu također dovesti do stvaranja mjehura. Odjeća mora biti od prirodnih, što mekših materijala. Kod najmanjih se bodići često oblače naopako da se izbjegne iritacija šavovima. Treba uvijek paziti na izbor obuće. Obuća mora biti od mekane kože, sa što manje šavova iznutra, dovoljno komotna, da ima mjesta za prste, odnosno palac. Čarape moraju biti pamučne, bez gumica. Nekada se preporuča obući i dva para čarapa da se smanji trenje. Uobičajena njega kože djeteta s EB uključuje pranje i toaletu mjehura i rana. Preporuča se kupanje 2-3 puta tjedno. Voda ne smije biti pretopla već lagano ispod tjelesne temperature uz uporabu blagih sindeta za kožu šaka, pazuha, spolovila i tabana. Budući da je koža oboljelih često kolonizirana zlatnim stafilokokom za kupanje se može pripremiti i antiseptička kupka od blage otopine kalijevog permanganata. Kupanjem je potrebno ukloniti stare naslage krema, razmočiti i nježno ukloniti kraste, zalijepljene zavoje i gaze. U djece koja imaju suhu kožu i izražen svrbež u vodu za kupanje se može staviti i medicinsko ulje za kupanje. Za brisanje treba upotrebljavati mekani pamučni ručnik (oprani i ako je moguće osušeni u sušilici da bi bio mekši). Dijete nikada ne trljati ručnikom već nježno nježno tapkati.

Mjehure treba nježno probiti sterilnom iglom, ali pokrov mjehura ne dirati jer je on zaštita od prodora infekcije. Uporabu lokalnih antibiotskih i kortikosteroidnih masti smanjiti na najmanju moguću mjeru zbog mogućeg razvoja bakterijske rezistencije i senzibilizacije. Naime, prva rezistencija na mupirocin opisana je upravo kod bolesnika s EB (3). Ako se antibiotske ili kortikosteroidne masti nanose na veliku površinu moguća je, naročito kod male djece, apsorpcija aktivne komponente te izazivanje neželjenih sistemnih reakcija npr. ototoksičnost na bacitracin ili neomicin, neurotoksičnost na antiseptike poput klorheksidina i slično. Lokalna kortikosteroidna terapija se često primjenjuje u oboljelih zbog svrbeža koji prati neke oblike bolesti. Ovdje je potrebno educirati roditelje i djecu kako da

vode dnevnik uporabe i potrošnje kortikosteroida da se izbjegnu njihove ozbiljne neželjene reakcije.

Nakon kupanja rane se pokriju vazelinskim gazama, slikonskim mrežicama ili drugim suvremenim zavojnim materijalima koji se ne lijepe na ranu, apsorbiraju sekrete, ubrzavaju cijeljenje rana i mogu ostati na rani nekoliko dana te se lagano uklanjaju. Suvremeni oblozi, načinjeni su od materijala koji mogu apsorbirati veću količinu sekreta, pa su posebne varijante načinjene za izrazito vlažna područja. Ne preporučuje se nanošenje krema ili masti ispod primarnih obloga jer kreme smanjuju njihovu učinkovitost. Ako je potrebno, kremu ili mast treba nanijeti preko primarnog obloga. Preko primarnih obloga mogu se nanijeti sekundarni oblozi koji dodatno prekrivaju zahvaćeno područje, dodatno apsorbiraju sekrete, manje su bolni kod mijenjanja te se mogu češće mijenjati. Preko posebno osjetljivih područja mogu se nanijeti čvršći protektivni oblozi koji dodatno štite zahvaćeno područje od traume.

Redovite dermatološke kontrole zahtijevaju detaljan pregled čitave kože i svih vidljivih sluznica uz fotografsku dokumentaciju. Posebnu pozornost treba posvetiti ranama koje sporo cijele, obvezni su praćenje i opeptovane biopsije suspektih promjena. Malignomi kože i sluznica značajne su komplikacije EB pacijenata. Najčešće se javljaju u pacijenata s distrofičnim oblikom EB i to nakon puberteta. Obično se javljaju između 20. i 30. godine u pacijenata s generaliziranom recisivnom distrofičnom EB, u više lokaliziranih oblika EB javljaju se u 50-tim godinama. Histološki se najčešće radi o spinocelularnim karcinomima, koji su izrazito agresivni, rano metastaziraju i često su multipli. Rjeđe se spominje pojava bazocelularnih karcinoma, gigantskih keratoakantoma, Morbus Bowen i Kaposijev sarkom (10). Spinocelularni karcinomi kože i sluznica glavni su uzrok smrti u pacijenata s distrofičnom EB. Najučinkovitija terapija je rano prepoznavanje suspektih lezija te kirurška ekscizija.

### ***Multidisciplinarni pristup bolesnicima s buloznom epidermolizom***

Prehrani bolesnika s EB treba obratiti posebnu pozornost te povećati unos hranjivih tvari, osobito bjelančevina, jer su bjelančevine, vitamini i elementi u tragovima važni za rast i razvoj, cijeljenje rana i otpornost protiv sekundarnih bakterijskih infekcija (11). Važno je kontrolirati i korigirati razinu željeza, vitamina D, kalcija, vitamina B6 i B12, vitamina C, cinka, selena i karnitina. Niske razine željeza i cinka svakako usporuju proces cijeljenja rana; niske razine vitamina D i kalcija stvaraju predispoziciju za razvoj osteopenije i osteoporoze (12), a deficit selena i karnitina smatra se jednim

od uzroka dilatativne kardiomiopatije koja se opisuje u pacijenata s EB (13). Bolne orofaringealne ulceracije, sraščivanje jezika za dno usne šupljine, otežano otvaranje usta (progresivne kontrakcije usta), bolni kariozni zubi i manjak zubi, poremećaj motiliteta jednjaka, strikture jednjaka, disfagija i gastroezofagealni refluks otežavaju uzimanje hrane. Potrebe za unosom kalorija u djece s EB veće su za 15-50%, a potrebe za unosom proteina veće su i do 100% u odnosu na potrebe zdrave djece iste dobi. Zbog toga se preporuča prehranu povremeno pojačati dijetetskim nadomjesnim pripravcima te enteralnim pripravcima bogatim kalorijama i bjelančevinama (11,14). Ponavljane erozije i ožiljavanje jednjaka dovode do striktura za što su potrebne ponavljane balonaste dilatacije jednjaka ili rjeđe kirurško premoštenje ezofagealne strikture interpozicijom kolona. U situacijama kada je uzimanje hrane otežano, da bi se postigao zadovoljavajući rast i razvoj djece s EB preporuča se rano uvođenje gastrostome (14,15). Sklonost opstipaciji u nekih oblika EB svakako treba pokušati korigirati dijetetskim režimom, a po potrebi i uporabom laksativa.

Zahvaćanje lokomotornog sustava očituje se kontrakturama pojedinih zglobova, sraščivanjem prstiju ruku i nogu, te otežanim hodom. Sraščivanje prstiju i deformacije šaka koje se javljaju u distrofičnih EB mogu se učinkovito ispraviti jedino kirurškim zahvatima, koji se najčešće moraju ponavljati. Redovita fizikalna terapija potrebna je također za održavanje funkcije šake, preveniranje kontraktura i održavanje pokretljivosti zglobova. Slabija uhranjenost, nedostatak vitamina D, te slabija pokretljivost bolesnika dovodi do osteopenije i osteoporoze. Zbog toga se savjetuje primjena vitamina D, kalcija, periodične denzitometrije, te po potrebi provođenje terapije osteoporoze (12).

Anemija je redoviti nalaz kod pacijenata s EB. Potrebne su redovite kontrole krvne slike i željeza, te kontinuirana primjena peroralnih, ponekad i.v. pripravaka željeza, te opetovanih transfuzija.

Bol zbog stalno prisutnih rana na koži i sluznicama terapijski je problem. Savjetuje se uporaba lijekova iz skupine antidepresiva za sedaciju, te nesteroidnih antireumatika (paracetamola, ibuprofena) za akutnu bol. Mjehuri i ožiljavanje konjunktive i korneje oka, obliteracija suznog kanalića, kronični blefaritis uz ožiljasti ektropion zahtijevaju redovite kontrole oftalmologa, primjenu zaštitnih masti i gelova za oči, po potrebi primjenu lokalnih kortikosteroidnih i antibiotičkih pripravaka, redovito kontrolu očnog tlaka, te kirurške korekcije (16).

Respiratorne komplikacije, zbog pojave mjehura i erozija nastalih na sluznici larinksa i gornjih dišnih

putova, mogu se naći u junkcijskih i nekih simpleks oblika EB, naročito u novorođenačko i dojenačko doba. Genitourinarne komplikacije poput fimoze i strikture uretre zahtijevaju kirurške korekcije, a zbog mogućnosti razvoja amiloidoze bubrega potrebne su redovite kontrole bubrežne funkcije.

## ZAKLJUČAK

Pristup pacijentu s EB zahtijeva timski rad stručnjaka različitih specijalnosti. Terapija je još uvijek suportivna, sprječava ili uklanja nastale komplikacije, ovisi o obliku i podobliku bolesti, intenzitetu zahvaćanja kože i drugih organa i organskih sustava. Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu mjehura i rana te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora. Temelj terapije oboljelih od bulozne epidermolize je dobra edukacija oboljelih i članova njihovih obitelji.

## LITERATURA

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. Dermatology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000, 649-95.
2. Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. Dermatol Clin 1999; 17: 473-85.
3. Atherton DJ, Mellerio JE, Denyer JE. Epidermolysis bullosa. U: Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of pediatric dermatology. Second edition. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006, 1271-303.
4. Koebner H. Hereditäre Anlage zur Blasenbildung. Dtsch Med Wochenschr 1886; 12: 21-2.
5. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. Am J Med Genet 2004; 131C: 61-74.
6. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA i sur. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 931-50.
7. Pustišek N, Kljenak A, Karaman Ilić M i sur. Novosti u klasifikaciji, dijagnostici i terapiji nasljednih buloznih epidermoliza. Paediatr Croat 2005; 49: 113-7.
8. Lipozenčić J, Ljubojević S, Pustišek N. Postupnik za dijagnozu buloznih i vezikuloznih dermatoza. Lijec Vjesn 2003; 125: 281-4.
9. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. Clin Dermatol 2012; 30: 70-7.
10. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. J Cutan Pathol 1992; 19: 116-23.
11. Allman SA, Haynes L, Atherton DJ. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol 1992; 9: 231-8.
12. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1999; 141: 934-5.
13. Melville C, Atherton D, Burch M i sur. Fatal Cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1996; 135: 603-6.
14. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1996; 134: 872-9.
15. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2004; 18: 649-55.
16. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J i sur. The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol 1999; 83: 323-6.

## SUMMARY

### WOUNDS IN CHILDREN AND EPIDERMOLYSIS BULLOSA

N. PUSTIŠEK, I. BABIĆ<sup>1</sup>, A. KLJENAK<sup>1</sup>, N. STRIBER<sup>1</sup>, S. VIŠNJIĆ<sup>1</sup> and M. KARAMAN ILIĆ<sup>2</sup>

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Pediatrics, <sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, and <sup>2</sup>Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Epidermolysis bullosa is a group of inherited disorders characterized by blister formation on the skin and mucous membrane as the result of molecular defects in genes coding for different structural proteins. They present with a wide clinical spectrum of manifestations because of a variety of molecular defects. Therapy depends on the form of the disease, severity and extent of skin involvement and extracutaneous manifestations, and consists of supportive skin care and supportive care for other organ systems. Skin care includes protection against trauma, proper skin care, treatment of blisters and erosions, and regular dermatological controls for early detection of skin cancer.

**KEY WORDS:** epidermolysis bullosa, skin care, treatment