

Njega kože i zbrinjavanje rana u bolesnika s nasljednom buloznom epidermolizom

SLOBODNA MURAT-SUŠIĆ, KARMELA HUSAR, BRANKA MARINOVIĆ, MIHAEL SKERLEV,
DAŠKA ŠTULHOFFER BUZINA, ANTUN KLJENAK¹ i IVANA MARTINAC

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za dermatovenerologiju
i¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za kirurgiju, Zagreb, Hrvatska*

Nasljedne bulozne epidermolize (EB) skupina su genetski uvjetovanih bolesti obilježenih osjetljivošću kože, u nekim oblicima i sluznica, s nastankom mjehura i erozija nakon beznačajne mehaničke traume. Radi se o multisistemske bolesti jer se komplikacije u tih bolesnika javljaju na brojnim organima i organskim sistemima. Kako izlječenja za sada nema, terapija se sastoji od pravodobnog prepoznavanja i liječenja komplikacija, a ključnu ulogu ima pravilna njega rana i zaštita kože. Način zbrinjavanja pojedinih rana ovisi ponajprije o podtipu bolesti, lokalizaciji i izgledu rane. Uz pravilnu njegu rana nužna je i kvalitetna suportivna terapija koja zahtijeva multidisciplinarni pristup.

KLJUČNE RIJEČI: nasljedne bulozne epidermolize, rane, zbrinjavanje rana

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, prim., dr. med.
Klinika za dermatovenerologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 4
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: slosusic@vef.hr

UVOD

Nasljedne bulozne epidermolize (EB) skupina su genetski uvjetovanih bolesti obilježenih osjetljivošću kože, u nekim oblicima i sluznica, s nastankom mjehura i erozija nakon beznačajne mehaničke traume. Prema današnjoj klasifikaciji razlikuju se 4 skupine bolesti, ovisno o dubini cijepanja kože (1,2), tj. EB simpleks, junkcijska, distrofična bulozna epidermoliza i Kindlerov sindrom. Ovisno o kliničkoj slici i načinu nasljeđivanja bolest se dalje klasificira u brojne podtipove. Zahvaljujući istraživanjima te boljem poznavanju epidermodermalnog spoja, strukturnih proteina kože kao i gena odgovornih za njihovu sintezu, budućnost će vjerojatno donijeti rješenja za novu, učinkovitiju terapiju (gensku, terapiju proteinima). Za sada je liječenje simptomatsko, te se sastoji od pravilne zaštite i njege kože, optimalnog zbrinjavanja rana, te liječenja i prevencije brojnih komplikacija bolesti.

Koža je organ koji je primarno zahvaćen kod tih bolesti, no promjene se javljaju i na brojnim drugim organima i organskim sustavima kao što su oko, gornji dišni putevi, genitourinarni i probavni sustav (3-7). Osim spomenutog, učestala je pojava teške anemije, pothranjenosti, zaostajanja u rastu, osteoporoze, kardiomiopatija i brojnih drugih komplikacija. (8-11). Značajna je i učestala pojava agresivnih, brzo rastućih planocelularnih karcinoma kože (12).

EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX (EBS)

Bolesti iz ove skupine nasljeđuju se autosomno dominantno ili recesivno. Mjesto separacije je intraepidermalno i to na razini stanica bazalnog sloja ili suprabazalno. Zbog karakteristične lokalizacije mjesta cijepanja, ove se bolesti nazivaju i epidermolitske EB. Simptomi bolesti kao i težina kliničke slike ovisni su o podtipu bolesti kao i točnoj lokaciji i tipu mutacije zahvaćenog gena.

EBS - lokalizirana

Radi se o najčešćem obliku EB koji se nasljeđuje autosomno dominantno. U ranijoj literaturi ovaj se oblik bolesti nazivao Weber-Cockayne podtipom bolesti. Simptomi nastaju u djetinjstvu ili tek u odrasloj dobi, prilikom intenzivnijeg fizičkog napora, a mjehuri nastaju na mjestu traume, često inducirani toplinom, uglavnom na dlanovima, tabanima, te laktovima uz često prisutnu hiperhidrozu te hiperkeratozu. Nokti najčešće nisu zahvaćeni kao ni sluznice.

EBS teška generalizirana (stari naziv Dowling-Meara)

Ovaj oblik bolesti karakteriziran je pojavom mjehura u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi, a nasljeđuje se autosomno dominantno. Klinička slika u ranoj životnoj dobi može biti vrlo izražena tako da ni letalni ishod nije rijedak. Mjehuri su često grupirani, eritematoznog ruba, anularnog ili potkovičastog izgleda, herpetiformnog rasporeda. Promjene su često hemoragične, cijele bez ožiljaka, no često zaostaju hiper i hipopigmentacije te milije. Promjene nerijetko prati intenzivan svrbež. Predilekcijska mjesta su šake i stopala te područja gdje je koža izložena trenju (npr. vrat). Često je zadebljanje noktiju, te izražena hiperkeratoza dlanova i tabana. Sluznica usne šupljine rjeđe je zahvaćena, ali je učestala promuklost, odnosno promjene na larinksu.

Ostali su podoblici bolesti EBS rijetki. Izražene promjene kože i sluznica moguće su u bolesnika s akantolitičkom EBS, EBS s deficitom plektina i piloroatrezijom, te je moguć smrtni ishod već u ranoj životnoj dobi. Bolesnici s deficitom plektina u kasnijoj dobi razvijaju mišićnu distrofiju.

EPIDERMOLYSIS BULLOSA JUNCTIONALIS (JEB)

Sve bolesti iz ove skupine nasljeđuju se autosomno recesivno. Odvajanje kože nastaje unutar bazalne membrane na razini lamina lucida. Ranije je EB *junctionalis* bila nazivana EB *letalis*, jer je smrt u dojenačkoj dobi bila vrlo česta. Danas je međutim značajan broj bolesnika koji preživljava dojenačku dob, te u kasnijem životu ne moraju imati izraženije tegobe.

JEB teška generalizirana (stari naziv Herlitz)

U većine bolesnika mjehuri se javljaju već u prvim danima života. Unatoč vrlo visokoj smrtnosti u ranoj dojenačkoj dobi, početne lezije mogu biti varljivo diskretne. Mjehuri mogu izbijati bilo gdje na koži, a promjenama su zahvaćene sluznice respiratornog, probavnog i urogenitalnog trakta. Nokti rano ispadaju ili su

distrofični zbog mjehura koji su lokalizirani oko noktiju, a često su prisutni i defekti zubne cakline. Inicijalno rane brzo zacjeljuju, moguća je pojava milija no ožiljci se rijetko vide. Kako nema stvaranja ožiljaka, izostaje sraštavanje prstiju te deformacije na šakama i stopalima. S vremenom zacjeljivanje rana postaje usporeno, te perzistiraju kronično ulcerirana područja, uz vrlo obilno granulacijsko tkivo naročito na licu, oko usnica i noktiju. Oštećenja kože u pelenskoj regiji su učestala, a slabo zacjeljuju, jer je ovo područje teško zaštititi od stolice i mokraće. Uzrok smrti su komplikacije opsežnih sluzničkih promjena, posljedična teška, progresivna hipotrofija, te sepsa.

JEB - ostale

Ova podskupina epidermoliza slične su ali znatno blaže od varijante bolesti Herlitz, od koje se teško klinički razlikuju u prvim danima i mjesecima života. U kasnijoj je dobi osjetljivost kože najčešće slabije izražena, promjene mogu biti generalizirane, lokalizirane ili se javljati pretežno u pregibnim regijama. Nema sklonosti dugotrajnim ranama i stvaranju granulacijskog tkiva, milije mogu biti prisutne, atrofični ožiljci često nastaju, a česta je i ožiljkasta alopecija, distrofija noktiju te promuklost. Karakteristična je i hipoplazija zubne cakline.

EPIDERMOLYSIS BULLOSA DYSTROPHICA (DEB)

Distrofične bulozne epidermolize jesu bolesti koje nastaju zbog cijepanja kože ispod lamina densa, odnosno na razini gornjeg sloja dermisa. Sve bolesti iz ove skupine posljedica su mutacija gena za kolagen VII. Kako oštećenje nastaje ispod bazalne membrane, cijeljenje je obilježeno stvaranjem ožiljaka i milija.

RDEB – generalizirana, teška, recesivno nasljedna (prethodno zvana Hallopeau-Siemens)

Prve kožne promjene najčešće se javljaju pri porodu ili se dijete već rodi s mjehurima i erozijama na koži. Koža je vrlo osjetljiva, a promjene su generalizirane, ali najčešće smještene akralno te na koštanim izbočinama. Koža cijeli sa stvaranjem ožiljaka, hipo- i hiperpigmentacijama i česta je pojava milija. Kronične rane koje ne zacjeljuju mjesecima, a ponekad i godinama, mogu zahvatiti veliku površinu kože ovih bolesnika. Nokti su distrofični ili nedostaju. Postupno se stvaraju kontrakture zglobova, a na šakama i stopalima dolazi do sraštavanja prstiju. Šake u konačnici izgledaju poput rukavica bez prstiju što je posljedica opsežnih sraštavanja. Nakon puberteta značajno je povećana učestalost planocelularnog karcinoma kože, koji su u

tih bolesnika izrazito agresivni, odnosno brzo rastu, te rano metastaziraju. Promjene na sluznicama također su opsežne što stvara poteškoće pri hranjenju; zbog sraštavanja jezika, mikrostomije i karijesa, otežano je žvakanje; stenoze jednjaka otežavaju gutanje. Zbog rana oko anusa javlja se opstipacija i gubitak apetita. Navedeno, uz značajan gubitak hranjivih tvari i krvi kroz ogoljelu kožu i sluznice dovodi do kronične pothranjenosti i slabokrvnosti te učestalih infekcija.

Osim spomenutog učestale su promjene na očima, povećan je rizik nastanka postinfekcijskog glomerulonefritisa, amiloidoze bubrega, te kronične renalne insuficijencije, koja može biti i posljedica suženja mokraćne cijevi (5,13). Česte su osteopenija i osteoporoza zbog kronične pothranjenosti i infekcija, slabije pokretljivosti bolesnika, te smanjenog izlaganja suncu (10). Opisan je i povišeni rizik nastanka dilatativne kardiomiopatije, čija etiologija nije u potpunosti razjašnjena (11). Osim opisanog podoblika bolesti razlikuju se i brojni drugi podoblici koji se mogu nasljeđivati autosomno recesivno i dominantno. Dominantno nasljedni oblici bolesti u pravilu imaju lakšu kliničku sliku.

KINDLEROV SINDROM

Kindlerov sindrom je odnedavno uvršten u nasljedne EB. Bolest se očituje pojavom mjehura poslije poroda koji cijele stvaranjem ožiljaka. U kasnijoj dobi prisutna je keratodermija, progresivna piokilodermija, te pojačana osjetljivost na sunce. U ovih se bolesnika nerijetko opisuju gingivitis, kolitis, stenoza jednjaka i uretre te rijetko i mentalna retardacija. Bolest se nasljeđuje AR, a posljedica je mutacije gena za kindlin-1.

LIJEČENJE

Nasljedne EB nisu samo bolest kože već se radi o multisistemske bolesti i ujedno jednoj od najkompleksnijih bolesti koju medicina poznaje. Intenzitet i težina promjena na koži i sluznicama, kao i na ostalim organima i organskim sustavima, vrlo je različita, a izlječenje za ove bolesnike za sada nije dostupno. Liječenje se stoga primarno sastoji od prevencije, pravodobnog prepoznavanja i terapije komplikacija bolesti. Za optimalno cijeljenje rana iznimno je važna opća kondicija bolesnika koja je kod bolesnika s EB nerijetko značajno narušena.

Bolesnici s EB često su pothranjeni, što značajno usporava cijeljenje rana. Pothranjenost je posljedica rana u usnoj šupljini i jednjaku što otežava žvakanje i gutanje hrane, ranog nastanka karijesa, opstipacije (zbog rana perianalnog područja, terapije željezom)

što smanjuje apetit, pa i deformacija šaka što značajno otežava samostalnost pri hranjenju. Istodobno potrebe za kalorijama mogu biti i do 50 % veće, a za proteinima i dvostruke u usporedbi s potrebama vršnjaka (14). Razlozi su gubitci hranjivih tvari, proteina i krvi kroz rane na koži i sluznicama, kronična infekcija te stalno zaraštavanje rana. Neodgovarajući unos hrane dovodi do malnutricije, zaostatka u rastu djece, te zakašnjelog puberteta, slabog imunološkog odgovora, slabokrvnosti te usporenog zaraštavanja rana. Zbog navedenog je nužna stalna kontrola rasta i napredovanja u dječjoj dobi, kao i kontrola tjelesne mase u odraslih bolesnika. Niske vrijednosti albumina, odnosno vrijednosti ispod 2,0 do 3,0 g/dL, upućuju na kroničnu pothranjenost i povezani su s otežanim cijeljenjem rana. Nužna je redovita konzultacija nutricionista kako bi se sastavio jelovnik s optimalnim unosom hranjivih tvari i proteina. Prepisuju se redovito i enteralni pripravci bogati proteinima i vlaknima kako bi se ujedno regulirala i probava, odnosno opstipacija. Nerijetko je nužno i postavljanje gastrostome kako bi se postigao odgovarajući unos hranjivih tvari, a to istodobno olakšao unos nužnih i brojnih lijekova (15,16).

Osim malnutricije česta je i slabokrvnost koja ima značajan utjecaj na opće stanje bolesnika, uzrok je brzog umaranja, smanjene fizičke aktivnosti bolesnika, te usporenog cijeljenja rana. Uzrok anemije je gubitak krvi ranama i povećan gubitak epidermalnih stanica s površine kože. Odgovarajući unos namirnica bogatih željezom, primarno mesa, istodobno je otežan, jer rane na sluznicama, bolnost, ožiljci u ustima i jednjaku otežavaju žvakanje i gutanje hrane. Neodgovarajuće je i iskorištavanje željeza u hematopoezi, a posljedica je upalnih citokina što rezultira smanjenom eritropoezom (17). Slabokrvnost nije samo posljedica nedostatka željeza, već ponekad nedostatka vitamina B12 i folne kiseline kao i kronične infekcije, te govorimo o istodobno prisutnoj sideropeničnoj anemiji i anemiji kronične bolesti. Vrijednosti hemoglobina važno je zadržati iznad 80 g/L kod bolesnika s EB, a liječenje se provodi peroralnim ili i.v. željezom, eritropoetinom te transfuzijama (8,18,19).

Bol je prateći i stalan simptom u bolesnika s EB. Mada je bol kod ovih bolesnika multifaktorska, rane su ipak najznačajniji uzrok boli. Bol je izazvana mjehurima, erozijama na koži, sekundarnom infekcijom rana, a njega i prematanje rana kao i kupanje izaziva dodatnu svakodnevnu bol (20). Bol je kod bolesnika s EB nociceptivna i neuropatska, a intenzitet boli ovisi ne samo o oštećenju kože i prisustvu infekcije. Prijašnja iskustva samog bolesnika, tjeskoba ili depresija, koje su česte u bolesnika s EB, značajno utječu na percepciju boli.

Tako se, ovisno o intenzitetu boli primjenjuju paracetamol, nesteroidni antireumatici, ali i opioidni analgetici, triciklički antidepressivi te gabapentin, pregabalin i drugi antiepileptici (21,22). Ima opisa o smanjenju bolnosti rana uz primjenu slanah kupki, te obloga s analgeticima (23,24).

Svrbež je također čest simptom u EB, a u nekih je bolesnika iznimno intenzivan. Razlozi nisu do kraja razjašnjeni, a provocirajući čimbenici su perzistirajuća upala na koži i ranama, pregrijavanje kože uzrokovano oblogama, lokalni senzibilizatori ili sistemski opioidi. Svrbež smanjuje kvalitetu života općenito, naročito kvalitetu sna, a grebanje kože dovodi do pojave novih mjehura i rana. U liječenju se koriste antihistaminici, na večer sedativni, a tijekom dana nesesativni, te lokalni kortikosteroidni preparati uz primjenu obloga. Ima izvještaja o učinkovitosti liječenja svrbeža kod EB ondansetronom i niskim dozama gabapentina (25).

Njega kože i zbrinjavanje rana

Kako je koža organ koji je primarno zahvaćen, od prvorazredne je važnosti pravilno zbrinjavanje rana i zaštita kože. Svi su tipovi EB obilježeni osjetljivom kožom i pojavom mjehura, stoga je važno kožu zaštititi od mehaničkih oštećenja. U slučaju da je dijete rođeno prijevremeno, ne savjetuje se smjestiti ga u inkubator golog, jer nevoljni pokreti mogu izazvati nove mjehure. Naročito je važno zaštititi šakice i stopala, čak i ako nema mjehura i rana na tim lokalizacijama. Podizanje ili pomicanje bolesnika, bilo da se radi o novorođenčetu, dojenčetu ili starijem nepokretnom bolesniku, može izazvati pojavu novih oštećenja. Tako npr. nije dozvoljeno podizanje ispod pazuha.

U novorođenačkoj dobi broj mjehura i erozija na koži, nastalih još intrauterino ili za vrijeme porođaja, može biti velik, te se savjetuje kupanje odgoditi dok rane ne zacijele, a roditelji ne postanu spretniji u svakodnevnoj njezi. Savjetuje se nošenje odjeće sa šavovima izvana, uklanjanje etiketa s odjeće, a kasnije je važna prikladna, udobna i mekana obuća.

Pelensku regiju nužno je dobro zaštititi jer je izložena stalnoj vlazi, povišenoj temperaturi, trenju kože o kožu i pelenu i naravno mokraći i stolici. Ne savjetuje se brisanje vlažnim maramicama, kožu treba dobro zaštititi zaštitnom kremom, a često je nužno odstraniti elastične trake na rubovima pelena. U djece koja počnu puzati nužna je zaštita koljena i laktova, a kasnije mekane udobne cipelice.

Na kožu nije dozvoljeno ljepljenje flastera, EKG elektroda jer to može izazvati nove mjehure i rane. Za lakše skidanje ljepljivih traka s kože mogu se primijeniti posebni medicinski sprejevi za odstranjivanje

medicinskih ljepljivih proizvoda (SMAR – *Silicone Medical Adhesive Remover*) kao što su Niltac, Appeel Sterile ili CliniMed. Umjesto navedenih sprejeva može se primijeniti 50 % tekući/50 % bijeli parafin da se otopi ljepilo i bez oštećenja skine s kože.

U starijoj dobi češće su kronične rane koje su kolonizirane ili sekundarno inficirane, nerijetko i rezistentnim sojevima bakterija. Pojava rane koja dugo ne cijeli svakako mora pobuditi sumnju i na planocelularni karcinom koji se u ovih bolesnika obično ne pojavljuje prije 3. desetljeća, ali je opisan i u djeteta u dobi od 6 godina (26).

U kasnijoj dobi izbor načina čišćenja kože i kupanja vrlo je individualan. Najprikladnije je kupanje u kadi, jer će voda namočiti obloge, te će se lakše skinuti ako su se zalijepile na ranu (27). Mnogi će se bolesnici, međutim, radije tuširati nego kupati, a neki vole izmjenu obloga „na suho“, te prematanje svaki dan samo po nekoliko rana. Korisne mogu biti povremeno i antiseptičke kupke, npr. blaga otopina hipermangana ili kupke sa sredstvom za izbjeljivanje (5-10 mL na 5 litara vode za kupanje), koje smanjuju bakterijsku kolonizaciju rana.

Nastale mjehure nužno je probušiti sterilnom iglom paralelno s površinom kože, na najnižoj točki mjehura, kako bi se spriječilo njegovo širenje. Umjesto igle mogu se za bušenje mjehura koristiti i sterilne škare ili skalpel. Tekućinu iz mjehura nužno je lagano iscijediti mekanom gazom, vodeći računa da se pritiskom promjer mjehura ne poveća, te krov mjehura ostaviti na rani kao zaštitu. On djeluje kao prirodna obloga, smanjuje bolnost na rani, potpomaže cijeljenje, te smanjuje rizik nastanka infekcije.

Obloge s rane skidaju se nakon namakanja pojedine rane ili cijelog tijela u kadi 5-10 minuta, što će značajno smanjiti bol i traumatizaciju rane. Pri ispiranju i čišćenju rana u bolesnika s EB potrebno je biti posebno nježan. Otopina za čišćenje ne smije biti toksična, niti izazivati senzibilizaciju. Savjetuje se rane ispirati mlakom fiziološkom otopinom ili običnom vodom, a razrijeđena otopina KMnO₄, octena kiselina (5 % bijeli ocat razrijeđen do 0,25-1,0 % otopine) ili korištenje izbjeljivača (5-10 mL na 5 L vode), octenidin klorid/fenoksietanol (Octenisept[®]) mogu smanjiti bakterijsku kolonizaciju. Agresivnija sredstva kao što je 3 % vodikov peroksid ili povidon jod, treba izbjegavati zbog osjetljivosti kože i boli koje ova sredstva mogu izazvati. Primjena različitih obloga kod bolesnika s EB ima za cilj omogućiti optimalno cijeljenje rana, smanjiti infekciju, ublažiti bol, zaštititi ranu, ali i neoštećenu kožu bolesnika od okoline i trenja, pa tako spriječiti nastanak novih mjehura. Iznimno je važno koristiti

neljepljive obloge zbog osjetljivosti bolesnikove kože. Način zbrinjavanja rana u pojedinog bolesnika i izbor obloga, osim o tipu bolesti i izgledu rane, značajno ovisi i o lokalizaciji rane, te o osobnim iskustvima i navikama samog bolesnika, stilu života i vremenu koje bolesnik, odnosno osoba koja ga njeguje, može izdvojiti za svakodnevnu njegu. Kod nekih oblika bolesti rane mogu biti toliko brojne da njega traje i 3 sata. Često se obloge i način njege moraju mijenjati i prilagođavati. Ono o čemu se mora voditi računa je i činjenica da svaka njega i promjena obloga nužno izaziva dodatnu bol. Temperatura prostorije mora bolesniku biti ugodna, a važno je spriječiti i strujanje zraka jer može izazvati dodatnu bol na otkrivenim ranama.

Prije odluke o njezi i primjeni odgovarajuće obloge važna je procjena brojnosti i opsežnosti zahvaćene kože ranama, izgled rana (mjehuri, erozije, ulceracije, kronične rane), a posebnu pozornost treba usmjeriti na klinički inficirane rane. Nužno je registrirati veličinu rane, količinu i izgled eksudata na rani, rubove, miris, bolnost rane, te izgled kože u okolini rane. Korisno je „problematične rane“ fotografirati, te smjestaj i veličinu rana unijeti u posebne sheme. Problem u praćenju bolesnika s EB je i činjenica da ti bolesnici nerijetko nisu spremni skinuti sve obloge i dozvoliti pregled svih rana.

Kao i pri primjeni na rane različitih etiologija, obloga omogućava vlažnu sredinu, održava temperaturu i zaštićuje osjetljivo tkivo. Obloge se obično savjetuje mijenjati svakih 3 do 4 dana čime se održava stabilnost temperature rane, potiče reepitelizacija i smanjuje bolnost.

U bolesnika s EB savjetuje se primjena primarne i sekundarne obloge što omogućava zamjenu sekundarne obloge bez skidanja primarne, te time zaštitu nježnog dna rane, manjeg izazivanja boli, primjenu terapijskih preparata na primarnu oblogu, pregled okolne kože i rano otkrivanje novonastalih mjehura. Sekundarna obloga upija sekret iz rane, te zaštićuje ranu i okolnu kožu. Neke silikonske pjenaste obloge zamišljene su i prikladne kao primarne obloge no u nekih bolesnika s EB mogu se zalijepiti za ranu. U bolesnika s EB obilni eksudat iz rane dovodi do maceracije okolne kože i pojave novih rana, te je iznimno važno primijeniti oblogu koja će sekreciju dobro upiti odnosno otkloniti s rane. Poseban problem rana u bolesnika s EB je upala i infekcija koje usporavaju normalan proces cijeljenja. Rane su redovito kolonizirane bakterijama, ali to ne dovodi do usporenog cijeljenja. Kritična kolonizacija, međutim, oštećuje tkivo i usporava proces cijeljenja. Infekciju rane određuje prisustvo broja bakterijskih kolonija

$>10^5$ na gram tkiva, vrsta prisutnih bakterija, te otpornost domaćina (28). Na infekciju upućuju parametri kao što su usporeno cijeljenje, obilan eksudat u rani, crvenilo i otok okolnog tkiva, povišena temperatura u području rane, bolnost i neugodan miris (29). Bakteriološke briseve nije nužno rutinski uzimati, ali nam oni mogu pomoći u izboru antibiotika, a najčešće izolirane bakterije su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp i *Pseudomonas aeruginosa*, te rjeđe anaerobne bakterije. Kritična kolonizacija zahtijeva najčešće lokalnu terapiju u smislu dobrog ispiranja rane, te lokalnu primjenu antiseptika/antibiotika. Lokalni antibiotici ne smiju se primjenjivati dulje vrijeme, a dobro ih je „rotirati“ u primjeni kako bi se smanjila pojava rezistencije bakterija. Nužno je ne zaboraviti da bolesnici s EB često imaju brojne rane, a površina na koju se preparati primjenjuju je velika, stoga postoji značajan rizik resorpcije i sistemskih nuspojava. Nužno je također izbjegavati primjenu preparata koji imaju visok rizik izazivanja senzibilizacije (npr. neomicin). Za prevalenciju infekcija savjetuje se i primjena medicinskog meda, ili obloga s medom te srebrom. Preparati s medom mogu privremeno povećati sekreciju u rani, a neki bolesnici se žale i na pojačanu bolnost (30).

Danas su na tržištu brojne obloge koje sadrže srebro, te ga sporo otpuštaju na ranu. Produljena upotreba obloga sa srebrom kao i srebrnog sulfadiazina nije preporučljiva jer su opisani slučajevi argirije (trajnog odlaganja srebra u kožu što rezultira plavkastom bojom kože). Otpuštanje srebra iz obloga značajno je manje, u usporedbi s otpuštanjem srebra iz krema sa srebrnim sulfadiazinom, ali su ipak opisane povišene vrijednosti srebra u serumu bolesnika s EB tijekom njihove dugotrajne upotrebe (24).

U slučaju dublje infekcije, infekcije okolnog tkiva rane, limfangitisa/limfadenitisa, ili znakova sistemske infekcije nužna je sistemska antibiotska terapija. Osim toga, nužno je naglasiti da izolacija *Streptococcus pyogenes* zahtijeva provođenje ciljane sistemske antibiotske terapije zbog mogućih komplikacija koja ova bakterija može izazvati.

Ako kod bolesnika rane dugo ne cijele dolazi u obzir i dulja primjena niskih doza antibiotika s antiinflamatornim djelovanjem, kao što su trimetoprim, doksiciklin ili makrolida (24).

Pri izboru obloga u bolesnika s EB osim izgleda rane važno je utvrditi postoji li potreba za dodatnom zaštitom područja oko rane (koljena, laktovi, općenito mjesta iznad koštanih prominencija) za što se najčešće koriste mekane silikonske pjenaste i lipidokoloidne obloge. Na otvorene, neeksudativne rane mogu se

primijeniti silikonske pjenaste, lipidokoloidne obloge, silikonske mrežice ili vazelinske gaze. Za eksudativne rane prikladne su silikonske pjene, hidrofiberi i lipidokoloidne obloge. U slučaju suhih rana s esharom primjenjuju se hidrogelovi i biosintetska celuloza. Ako su rane kritično kolonizirane ili inficirane primjenjuju se silikonske mrežice, hidrofiberi i alginati, te atraumatske obloge sa srebrom (31). Za čišćenje inficiranih rana i smanjenje bakterijske kolonizacije korisni su i enzimski antimikrobni preparati kao što su Flaminal®Hydro i Flaminal®Forte (pri jačoj eksudaciji iz rane), a za smanjenje biofilma, tekućina za debridman kao što je Prontosan®.

Pokazalo se da bolnost i svrbež donekle ublažavaju obloge od biosintetske celuloze i one s hidrogelom. Hipergranulacije na rani u bolesnika s EB mogu se tretirati kratkotrajno s potentnim lokalnim kortikosteroidima uz oprez zbog moguće infekcije.

Pokazalo se da polimerna membrana (PolyMem®) ranu čisti, apsorbira sekret i stvara dobre vlažne uvjete za cijeljenje. Inicijalno se eksudat pri njenoj primjeni može povećati na što je nužno upozoriti bolesnika/njegovatelja. Medicinski med ili oblozi s medom također, zbog osmotskog djelovanja, u početku mogu dovesti do pojačanog eksudata iz rane, a neki se bolesnici žale i na pojačanu bolnost pri njenoj početnoj primjeni (30). Bolesnici s EB simpleks skloni su novonastale mjehure ostaviti neprekrivene. Razlog tome je što primjena obloge može dovesti do pregrijavanja kože, pojačanog znojenja, te veće sklonosti nastanka novih mjehura. Na rubovima primijenjene obloge nerijetka je pojava novih mjehura, naročito na mjestima pritiska kao što su stopala. Osim toga obloga može onemogućiti nošenje obuće, a primjena obloga na šakama smanjuje funkciju šaka. Stoga mjehur treba probušiti, iscijediti iz njega sekret, a kod nekih je korisno i posipavanje kukuruznim škrobom (Gustin), jer smanjuje trenje (32). Čarape sa srebrnim nitima pokazale su se korisne jer drže stopala hladnijim i smanjuju učestalost infekcija (33). Kao primarna obloga najčešće se koristi meka silikonska (Mepitel®) ili lipido-koloidna obloga (Urgotul®), koriste se i hidrofiberi (Aquacel®), te za kontrolu pojačanog sekreta i zaštitu tanke i deblje silikonske pjenaste obloge (Mepilex lite®, Mepilex®).

Posebno je zahtjevna njega i zaštita kože i rana u bolesnika s EBS generalizirana teška (Dowling-Meara). U tom obliku bolesti primjena silikonskih mrežica (Mepitel®), kao i brojnih ostalih obloga, često rezultira pojavom mjehura na rubovima obloge. Korisnim su se pokazali hidrofiberi (Aquacel®), iako ih je pri skidanju nužno dobro namočiti, te tanke pjenaste obloge

(Mepilex lite®) i lipido koloidne obloge (Urgotul®) kao primarne obloge.

Zbrinjavanje i njega rana bolesnika s junkcijskom teškom, generaliziranom EB (Herlitz) iznimno je teška, jer postoji sklonost nastanka kroničnih rana koje slabo cijele. Kao primarne obloge, u ovih su se bolesnika pokazale najbolje lipidokoloidne obloge (Urgotul®) te obloge impregnirane hidrogelom (Intrasite comformable®). Primjena silikonskih mrežica (Mepitel®) dovodi često do pojave hipergranulacija (34). Poseban su problem kronične rane na ležištima noktiju koji kod ovih bolesnika rano ispadnu, oko usta i u pelenskoj regiji. Lokalna primjena potentnog kortikosteroida može smanjiti stvaranje granulacijskog tkiva i pospiješiti cijeljenje. Bolesnici s blažim oblicima recesivne distrofične bulozne epidermolize ili s dominantnim oblikom distrofične EB najčešće imaju primarno potrebu za oblogama za rane koje nastaju na koštanim izbočinama (npr. koljena, laktovi, šake). Mnogi mogu podnijeti i ljepljive obloge koje im omogućavaju veću slobodu u igri i pokretu.

Za teže oblike distrofične EB kao primarne se obloge najčešće koriste silikonske mrežice (Mepitel®) te lipidokoloidne obloge (Urgotul®). Koža u pojedinim bolesnika tolerira pa bolesnici i preferiraju silikonske pjenaste obloge (Mepilex®/Mepilex lite®) kao primarnu oblogu, naročito na ranama smještenim na lokalizacijama koje se teže fiksiraju (npr. donji dio leđa).

Pri praćenju bolesnika s EB nužno je naglasiti da je u starijoj životnoj dobi iznimno važan redovit pregled cijele kože, odnosno rana, zbog visoke učestalosti vrlo agresivnih planocelularnih karcinoma. Oni su vodeći uzrok smrti bolesnika, primarno s recesivnom distrofičnom buloznom epidermolizom. Nakon puberteta se stoga savjetuju pregledi svakih tri do šest mjeseci, fotografiranje, te po potrebi i ponavljanje biopsija rana koje ne cijele, kako bi se dijagnoza planocelularnog karcinoma što ranije utvrdila (12, 35).

ZAKLJUČCI

Njega kože i optimalno zbrinjavanje rana značajno mogu poboljšati kvalitetu života bolesnika s EB. Cilj je omogućiti dobre uvjete cijeljenja rana, iako ciljeve ne treba postavljati previsoko. Nerijetko nije moguće postići potpuno zaraštavanje rana, a uspješnost se može mjeriti i smanjenjem bolnosti rana, njihove veličine, zahvaćenosti površine kože, sekrecije u ranama i učestalosti nužnog prematanja. Osim toga ne treba zaboraviti da se komplikacije u bolesnika s EB javljaju na brojnim organima i organskim sistemima, te je nužno timsko zbrinjavanje koje je usmjereno na sve

aspekte bolesti ali i psihosocijalne probleme bolesnika. Zbog toga je u liječenju i brizi nužno uključiti, osim dermatologa, pedijatra i dobro educirane medicinske sestre, brojne druge specijaliste medicinske i nemedicinske struke, kao što su kirurg, ortoped, nutricionist, anesteziolog, oftalmolog, gastroenterolog, fizijatar i fizioterapeut, socijalni radnik, psiholog i brojne druge. Osim toga je važno bolesnike i njihovu obitelj povezati i s udrugom bolesnika DEBRA, koja je u Hrvatskoj osnovana 1996. godine.

LITERATURA

1. Fine J-D, Eady RA, 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.
2. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ i sur. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103-26.
3. Fine JD, Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 367-84.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 387-402.
5. Fine JD, Johnson LB, Weiner M i sur. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 254-62.
6. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: Cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 147-58.
7. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. *Laryngoscope* 2007; 117: 1652-60.
8. Fridge JL, Vichinsky EP. Correction of the anaemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin. *J Pediatr* 1998; 132: 871-3.
9. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 289-301.
10. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I i sur. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2006; 154: 959-62.
11. Sidwell RU, Yates R, Atherton D. Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dis Child* 2000; 83: 59-63.
12. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Li K-P, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and risk of life-threatening cancers: The national EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 203-11.
13. Fine JD, Johnson LB, Weiner M i sur. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis* 2004; 4: 651-60.
14. Allman SA, Haynes L, Atherton DJ. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 231-8.
15. Haynes L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. U: Fine J-D, Hintner H, Ur. *Life with epidermolysis Bullosa (EB)*. Wien: Springer, Wien New York; 2009, 258-77.
16. Hubbard L, Haynes L, Sklar M, Martinez AE, Mellerio JE. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 579-83.
17. Goodnough LT, Nissenson AR. Anemia and its clinical consequences in patients with chronic disease. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 7A): 1S-2S.
18. Atherton JD, Cox L, Hann I. Intravenous iron (III) hydroxide-sucrose complex for anaemia in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999; 140: 773.
19. Kuo DJ, Bruckner AL, Jeng MR. Darbepoetin alfa and ferric gluconate ameliorate the anemia associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Ped Derm* 2006; 23: 580-5.
20. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 122-7.
21. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Managing painful chronic wounds: the wound pain management model. *Int Wound J*. 2007; 4(Suppl): 4-15.
22. Allegaert K, Naulaers G. Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 972-3.
23. Arbuckle HA. Bathing for individuals with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010; 28: 265-6.
24. Pope E, Lara-Corrales I, Jemima Mellerio J i sur. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 904-17.
25. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 273-82.
26. Shivaswamy KN, Sumathy TK, Shyamprasad AL, Ranganathan C. Squamous cell carcinoma complicating epidermolysis bullosa in a 6-year-old girl. *Int J Dermatol* 2009; 48: 731-3.
27. Arbuckle HA. Bathing for individuals with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 265-6.
28. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY i sur. Special considerations in wound bed preparation 2011; an update. *Adv Skin Wound Care* 2011; 24: 415-36.
29. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased bacterial burden and infection: the story of the NERDS and STONES. *Adv Skin Wound Care* 2006; 19: 447-61.
30. Mellerio JE. Infection and colonisation in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 267-9.
31. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE i sur. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. Clinical practice guidelines (CPGs); DEBRA 2012.
32. Denyer J. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 257-64.
33. Mather C, Graham-King P. Silver fiber stockings can make a difference in managing EB simplex. Poster presentation. *Wounds UK*, 2008, Harrogate.
34. Denyer J, Pillay E. International consensus-Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. Clinical practice guidelines (CPGs); DEBRA 2012.
35. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008; 152: 276-80.

SUMMARY

SKIN CARE AND WOUND MANAGEMENT IN PATIENTS WITH INHERITED BULLOUS EPIDERMOLYSIS

S. MURAT-SUŠIĆ, K. HUSAR, B. MARINOVIĆ, M. SKERLEV, D. ŠTULHOFER BUZINA, A. KLJENAK¹ and I. MARTINAC

*Zagreb University Hospital Center, University of Zagreb, School of Medicine,
Department of Dermatovenereology and¹Zagreb University Children's Hospital, Department of Surgery, Zagreb, Croatia*

Inherited epidermolysis bullosa is a group of diseases characterized by skin/mucous membrane fragility and development of blisters and erosions after insignificant mechanical trauma. It is a multisystemic disease with complications occurring on numerous organs other than the skin. As there is no cure for these diseases, treatment consists of early recognition and therapy of complications, quality wound care and skin protection. Optimal wound treatment depends primarily on the type of the disease, localization and type of wounds. Apart from good skin care, treatment of these patients requires intensive supportive therapy in which various specialists must be involved.

KEY WORDS: inherited epidermolysis bullosa, wound, wound care