

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
*neonatalogia*Pęcherzowe zapalenie skóry u noworodka
– opis przypadku

Congenital epidermolysis bullosa – a case report

Konefał Halina¹, Gawrych Elżbieta², Czeszyńska Maria Beata¹¹ Klinika Neonatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska² Klinika Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają przypadek pęcherzowego zapalenia skóry u noworodka o nieznannej etiologii. Badania stężenia przeciwciał anti-IgG i anti-IgA w surowicy noworodka oraz badanie tkankowe metodą immunofluorescencji (IF) na obecność tych przeciwciał wykluczyły podłoże autoimmunologiczne schorzenia. Negatywne wyniki badań bakteriologicznych nie potwierdziły zespołu gronkowcowego złuszczającego zapalenia skóry. Wydaje się, że przyczyną obserwowanej pęcherzicy skórnej u noworodka mogło być przebyte zakażenie wewnątrzmaciczne lub ukryta, nierozpoznana kolagenoza u matki.

Słowa kluczowe: **pęcherzowe zapalenie skóry / noworodek / diagnostyka / leczenie /****Abstract**

Bullous dermatitis in infants is a clinical term used for a number of disorders associated with primary neonatal pemphigus. The disease requires differentiation of autoimmune disorders such as pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid. These diseases are the result of pemphigus IgG antibodies that pass from the mother to the fetus through the placenta. The level of antibody titers in the pregnant woman and her clinical condition are not the markers of the severity of the disease in children, but, in case of a high level, a miscarriage premature birth, or even stillbirth, may occur.

Staphylococcal syndrome exfoliative dermatitis (staphylococcal scalded skin syndrome - SSSS), the etiological agents of which are type A or B exfoliative toxins of Staphylococcus aureus, is most frequently observed. These toxins can activate as superantigens and cause T-cell activation. They induce proteolysis and separation of the granular layer of epidermis through direct binding of these antigens.

Symptoms of the disorder, regardless of the etiologic factors, are common: redness of the skin and formation of bubbles of various sizes filled with serous or serous-bloody content. Bursting bubbles patches peel off, leaving bare, sometimes oozing surface. Extensive damage to the skin is a gateway to infection and disturbs the function of regulating warmth and water-electrolyte balance. Early detection of the cause and appropriate general and local treatment effectively prevent the development of sepsis.

Adres do korespondencji:

Maria Beata Czeszyńska
Klinika Neonatologii PUM w Szczecinie
Polska, 72-010 Police; ul. Siedlecka 2
tel/fax: +91 425 38 91
e-mail: beataces@sci.pam.szczecin.pl

Otrzymano: 29.11.2011
Zaakceptowano do druku: 20.09.2012

Konefal H, et al. Pęcherzowe zapalenie skóry u noworodka – opis przypadku.

The authors present a case of a full-term neonate (male, birthweight 3230 g, good overall condition, 5-min Apgar score: 10) born with dermatitis bullosa of unknown etiology. Physical examination immediately after birth revealed multiple blisters filled with serous and serous-bloody content on the skin all over the neonatal body, mostly in the area of both armpits, elbows, wrists, knees, ankles and fingers of both hands and feet.

The course of pregnancy was uncomplicated. However, detailed family history revealed pemphigus skin in the mother (from infancy up to the age of puberty) but the mother was not able to offer details on the diagnosis and treatment of this disease. Symptoms in the mother disappeared after her first menstrual period.

Both, typical clinical symptoms presenting in the newborn and maternal pemphigus in the past initially suggested an autoimmune disorder. However, the examination of the levels of IgG antibody and anti-IgA in neonatal serum, as well as tissue examination by the immunofluorescence (IF) method to detect the presence of these antibodies, were negative and consequently the autoimmune disease was excluded. Negative results of bacteriological tests did not confirm the staphylococcal syndrome. It seems that the cause of cutaneous pemphigus observed in the newborn could be an intrauterine infection or hidden, undiagnosed collagen disease in the mother.

Key words: **dermatitis bullosa / newborn infants / diagnosis / treatment /**

Wstęp

Pęcherzowe zapalenie skóry u noworodków jest klinicznym określeniem stosowanym dla szeregu zaburzeń związanych z pierwotną pęcherzycą noworodkową. Choroba wymaga różnicowania z zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak (*pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus*, *bullous pemphigoid*). Schorzenia te są wynikiem działania przeciwciał pemphigus klasy IgG, które przechodzą od matki do płodu przez łożysko. Wielkość miana przeciwciał u ciężarnej i jej stan kliniczny nie przesądza o ciężkości choroby u dziecka, jednak w przypadku ich wysokiego poziomu nastąpić może poronienie lub poród przedwczesny, zdarzają się też porody martwego płodu [1, 2].

Częściej obserwuje się zespół gronkowcowego, złuszczonego zapalenia skóry (*staphylococcal scalded skin syndrome* – SSSS), którego czynnikiem etiologicznym są toksyny złuszczonego A lub B gronkowca złocistego. Toksyny te mogą uczynniać się jako tzw. superantygeny i powodować aktywację komórek T; poprzez bezpośrednie wiązanie tych antygenów wywołują proteolizę i oddzielanie warstwy ziarnistej naskórka [3, 4, 5]. Objawy schorzenia, niezależnie od czynnika etiologicznego są typowe: zaczerwienienia skóry z tworzeniem różnej wielkości pęcherzy wypełnionych treścią surowiczą lub surowiczno-krwistą. Pękające pęcherze złuszcza się płatami, pozostawiając obnażoną, czasami sącząca powierzchnię. Rozległe uszkodzenie skóry stanowi wrota zakażenia z jednej strony, z drugiej zaś zaburza jej funkcję regulacji ciepłoty i gospodarki wodno-elektrolitowej. Wczesne ustalenie czynnika etiologicznego oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia ogólnego i miejscowego skutecznie zapobiega rozwojowi posocznicy [6].

Opis przypadku

Noworodek płci męskiej, urodzony z ciąży I, w 38 tygodniu jej trwania, siłami natury w stanie ogólnym dobrym oceniony wg Apgar na 10 punktów w 5 min. życia. Masa ciała wynosiła 3230 gramów. Przebieg ciąży był prawidłowy. Poglębiony wywiad rodzinny pozwolił na stwierdzenie pęcherzycy skóry u matki dziecka, której objawy obserwowano do wieku dojrzeźwania. Z wywiadu od matki nie udało się uzyskać danych dotyczących diagnostyki i leczenia tego schorzenia. Objawy u matki ustąpiły po pojawieniu się pierwszej miesiączki.

Przedstawiany przez nas noworodek po urodzeniu nie demontował objawów niewydolności narządowej i był w dobrym stanie ogólnym. Z odchyień od normy w badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne pęcherze wypełnione treścią surowiczą i surowiczno-krwistą na skórze całego ciała, największe w okolicach obu dołów pachowych, łokciowych, nadgarstków, obu stawów kolanowych, skokowych oraz na palcach obu rąk i stóp [ryc. 1]. Miejscami naskórek oddzielał się dużymi płatami obnażając krwawiącą powierzchnię, widoczne były również zastarzałe ubytki pokryte suchymi strupami. W drugiej dobie życia pojawiły się zmiany o charakterze zapalnym w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Kończyny ułożone były w przykurczu, nieco obrzęknięte, zwłaszcza stopy.

W badaniach bakteriologicznych wykonanych w pierwszej dobie życia (wymaz z ucha, ze zmian na skórze, posiew krwi) nie wyhodowano drobnoustroju bakteryjnego. W 7 dobie życia, noworodka przekazano z Kliniki Neonatologii do Kliniki Chirurgii Dziecięcej PUM celem dalszej diagnostyki i leczenia. W trakcie hospitalizacji wystąpił trwający 1 godzinę napad drgawkowy, w przebiegu którego doszło do ostrej niewydolności oddechowej, wymagającej intensywnej terapii z intubacją włącznie. Powtarzające się okresowo napady drgawek wymagały diagnostyki obrazowej: badanie tomografii komputerowej (TK) głowy wykazało obecność torbieli przegrody przezroczystej oraz komorę Vergi, nie stwierdzono innych zmian zarówno w obrębie mózgowia, jak i struktur kostnych twarzoczaszki.

Badania bakteriologiczne treści z powierzchni sączącej skóry, z odbytu oraz z wydzieliny oskrzeli wykonane w 8 dobie życia wykazały obecność *Enterobacter cloace*. Ze względu na podejrzenie pęcherzycy wrodzonej wykonano badania autoimmunologiczne w celu potwierdzenia bądź wykluczenia *pemphigus vulgaris*, *bullous pemphigoid*, *epidermalis bullosa*. Badania wykonano pośrednią metodą immunofluorescencji (IF) na przelyku małpy i świnki morskiej. Wynik badania wykluczył *pemphigus* i *epidermolysis bullosa acquisita* (EBA). W trakcie leczenia obserwowano gojenie skóry i po 30 dniach hospitalizacji dziecko wypisano w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem ponownego zgłoszenia się do kliniki celem biopsji chirurgicznej zmiany skórnej do dalszych badań immunologicznych.

W 5 miesiącu życia dziecka pobrany został wycinek zmiany skórnej powłok brzucha. Badania tkankowe wykonano bezpo-



Fot. 1. Pęcherzowe zapalenie skóry u noworodka.

średnią metodą immunofluorescencji (IF) przy użyciu immunosurowic przeciw ludzkim IgG, IgA, IgM i składowej C3 dopełniacza. W tkankach nie wykryto związanych *in vivo* przeciwciał *pemphigus* i złogów immunoglobulin w zonie błony podstawnej, wynik badania wykluczył autoimmunologiczną chorobę pęcherzową (oba badania wykonano w NZOZ Diagnostyka nr 12-00269 Laboratorium Oddziału Warszawa).

W leczeniu ogólnym stosowano antybiotykoterapię, leki przeciwdrgawkowe i przeciwbólowe. We wlewach kroplowych uzupełniano elektrolity, białko, jednorazowo przetoczono KKCz. W leczeniu miejscowym stosowano codzienne kąpiele w rozcieńczonym 1:10 000 KMnO₄, opatrunki z półpłynnego preparatu zawierającego silikon i olej parafinowy w stosunku 1:1 oraz Dexapocort-N w aerozolu lub w zastępstwie Bactroban-krem.

Aktualnie dziecko jest objęte opieką ambulatoryjną z powodu częstych zakażeń układu oddechowego oraz pojawiających się okresowo zmian na skórze o charakterze złuszcającym. Matka dziecka nie wyraża zgody na przeprowadzenie jakichkolwiek badań, które mogłyby pomóc w ostatecznym ustaleniu etiologii zmian skórnych zarówno u niej w przeszłości, jak i jej syna.

Dyskusja

Pęcherzowe zapalenie skóry występuje u noworodka niezmiernie rzadko i wymaga szybkiego ustalenia czynnika etiologicznego, co warunkuje wdrożenie odpowiedniego postępowania. Uważa się, że czynnik autoimmunologiczny odgrywa istotną rolę w rozwoju choroby, szczególnie w przypadkach obciążenia matki pęcherzycą pospolitą (*pemphigus vulgaris*) bądź złuszczącą (*foliaceus*) [1, 2]. Ciąża może wyzwolić lub nasilić istniejące już objawy u ciężarnej, zwłaszcza w 1. lub 2. trymestrze ciąży oraz bezpośrednio po porodzie. W trzecim trymestrze może dojść do poprawy stanu klinicznego, co wynika z dużej produkcji endogennych kortykosteroidów przez łożysko i ich immunosupresyjnych efektów [2, 7]. Następstwa zaburzeń autoimmunologicznych stanowią znaczne zagrożenie zarówno dla ciężarnej jak i płodu. Rozpoznanie *pemphigus vulgaris* u matki wymaga podawania indywidualnie ustalonych, często dużych dawek steroidów, w niektórych przypadkach leków immunosupresyjnych w okresie ciąży [8, 9].

Przenikanie matczynych przeciwciał anti-IgG poprzez łożysko powoduje wysoki, powyżej 61% stopień ryzyka wystąpienia zmian skórnych u płodu [7]. Abrams i wsp. opisali pierwszy przypadek wrodzonego złuszcającego, pęcherzowego zapalenia skóry (*congenital epidermolysis bullosa acquisita* – EBA) potwierdzony badaniami immunologicznymi zarówno u noworodka, jak i matki [10]. Przypadki urodzenia zdrowego dziecka przez matkę z pełnymi objawami pęcherzycy pospolitej w okresie ciąży tłumaczy się wysokim poziomem steroidów u ciężarnej, które przechodząc przez łożysko mogą hamować rozwój objawów choroby u płodu [2].

Zarówno typowe objawy kliniczne, stwierdzone u przedstawianego noworodka, jak i obciążenie pęcherzycą jego matki w przeszłości wskazywały początkowo na tło autoimmunologiczne zaburzeń. Jednak badania surowicy krwi noworodka metodą immunofluorescencyjną nie wykazały obecności przeciwciał *pemphigus* i *pemphigoid*. Badania tkankowe w kierunku przeciwciał *pemphigus*, wykonane w 5 miesiącu życia dziecka także wykluczyły podłoże autoimmunologiczne choroby pęcherzowej. Podobne badania powinny zostać wykonane u matki dziecka, biorąc pod uwagę obciążenie pęcherzycą skóry w okresie młodzieńczym. Ze względu na niewykonanie tych badań w okresie ciąży, ani bezpośrednio po porodzie i brak zgody matki na wykonanie ich w chwili obecnej, nie można wykluczyć etiologii autoimmunologicznej przebytej choroby pęcherzowej skóry przez matkę w przeszłości. Uważa się, że badania te są bardzo istotne dla skuteczności leczenia i losów dziecka. Podkreśla się konieczność szybkiego rozpoznania i wdrożenia leczenia przeciwzapalnego i w razie konieczności immunosupresyjnego, co zmniejsza odsetek śmiertelności i ciężkich powikłań u tych dzieci. Izolacja noworodka, przestrzeganie zasad jałowości i odkażania rąk przez personel opiekujący się nim są szczególnie ważne nie tylko w przypadkach wcześniaków z niedojrzałym układem odpornościowym, lecz także u noworodków donoszonych z tak ciężką patologią skórą [11].

Piśmiennictwo:

- Walker D, Kolar K, Hebert A, Jordon R. Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1995, 131, 1308-1311.
- Fainaru O, Mashiach R, Kupferminc M, [et al.]. Pemphigus vulgaris in pregnancy: case report and review of literature. *Hum Reprod.* 2000, 15, 1195-1197.
- Ladhani S, Robbie S, Garratt R, [et al.]. Development and evaluation of detection systems for staphylococcal exfoliative toxin A responsible for scalded – skin syndrome. *J Clin Microbiol.* 2001, 39, 2050-2054.
- Makhoul I, Kassis I, Hashman N, Sujov P. Staphylococcal scalded - skin syndrome in a very low birth weight premature infant. *Pediatrics.* 2001, 108, 98-100.
- Jeyakumari R, Gopal R, Eswaran M, Maheshkumar C. Staphylococcal scalded skin syndrome in a newborn. *J Glob Infect Dis.* 2009, 1, 45-47.
- Gawrych E, Rybkiewicz M. Zespół gronkowcowego, złuszcającego zapalenia skóry u noworodka. *Postępy Neonatologii.* 2002, supl, 248-250.
- Ruach M, Ohel G, Rahay D, Samueloff A. Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995, 50, 775-760.
- Muhammad J, Lewis M, Crean S. Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy. *J Oral Pathol Med.* 2002, 31, 121-124.
- Virgili A, Corazza M, Vesce F, [et al.]. Pemphigus in pregnancy. *Acta Derm Venereol.* 1995, 75, 172-173.
- Abrams M, Smidt A, Benjamin L, [et al.]. Congenital epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol.* 2011, 147, 337-341.
- Saimon L, Jakob K, Holmes K, [et al.]. Molecular epidemiology of staphylococcal scalded syndrome in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1998, 17, 329-334.