

Prirojena aplazija kože

Congenital Skin Aplasia

Pregledni znanstveni članek /
Review article

Aida Zečkanović, Sandra Cerar

Izvleček

Prirojena aplazija kože (PAK) je redka prirojena nepravilnost, za katero je značilna odsotnost kože, kožnih priveskov ali podkožnih struktur na določenem delu telesa ob rojstvu in se lahko kaže kot ulceracija, membranozna sprememba ali atrofična brazgotina. Spremembe pri PAK so lahko izolirane ali v povezavi z drugimi prirojenimi nepravilnostmi. V približno 20 % so prizadete globoke anatomske strukture (podkožno maščevje, mišice, kosti in možganske ovojnice). Najpogostejša lokacija je skalp. Čeprav so spremembe pogosto solitarne in omejene na zgornje plasti kože, so najhujše oblike PAK skalpa zaradi možnih okužb in krvavitev povezane z visoko smrtnostjo. Etiologija in patogenez nista v celoti razjasnjeni. PAK razdelimo v devet kliničnih skupin (klasifikacija po Frieden). Glede na značilnosti in pridružene nepravilnosti postavimo diagnozo in pristopimo k zdravljenju. Zdravljenje je v večini primerov konzervativno, glede na kompleksnost bolezni pa ga lahko dopolnimo s kirurškim zdravljenjem. V prispevku predstavljamo primer novorojenčka s PAK.

Ključne besede: prirojena aplazija kože, prirojene nepravilnosti, novorojenček, vzroki, klasifikacija, zdravljenje.

Abstract

Congenital skin aplasia (Aplasia cutis congenita - ACC) is part of a heterogeneous group of conditions characterised by the congenital absence of the epidermis, dermis, and in some cases, subcutaneous tissues, muscles, meninges, or bone, usually involving the scalp vertex. It may present as ulceration, membranous change, or an atrophic scar. ACC can occur as an isolated defect or can be associated with other congenital anomalies. In patients with large scalp and skull defects, there is an increased risk of infection and bleeding along with increased mortality and therefore prompt and effective management is advised. Its aetiology and pathogenesis remain unclear. We discuss the different types of ACC (Frieden's classification system) and associated anomalies along with an approach to diagnosis and management, which is usually conservative. The authors present a case report of a neonate with ACC due to fetus papyraceus.

Key words: aplasia cutis congenita, congenital anomalies, neonate, aetiology, classification, treatment.

Skupina 1	PAK na skalpu, brez pridruženih anomalij
Skupina 2	PAK na skalpu s pridruženimi malformacijami udov (Adams–Oliverjev sindrom)
Skupina 3	PAK, povezana organoidnimi nevusi (nastanejo iz enega od kožnih adneksov)
Skupina 4	PAK, povezana z napako v embrionalnem razvoju (meningokela, gastroskiza, omfalokela)
Skupina 5	PAK, povezana z znotrajmaternim odmrtnjem dvojčka (lat. fetus papyraceus) ali infarktom posteljice
Skupina 6	PAK, povezana z bulozno epidermolizo
Skupina 7	PAK, omejena na ude brez bulozne epidermolize
Skupina 8	PAK, povzročena s specifičnimi teratogeni
Skupina 9	PAK, povezana z malformacijskimi sindromi

TABELA 1. KLASIFIKACIJA PRIROJENE APLAZIJE KOŽE (PAK) PO FRIEDENU (4).

TABLE 1. FRIEDEN'S CLASSIFICATION OF APLASIA CUTIS (4).

Uvod

Prirojena aplazija kože (angl. *aplasia cutis congenita*, ACC) je redka prirojena nepravilnost, za katero je značilna odsotnost kože, kožnih priveskov ali celo podkožnih struktur na določenem delu telesa (1,2). Pojavnost prirojene aplazije kože (PAK) ocenjujejo na 0,5 do 3 primerov na 10.000 živorojenih otrok (1,2), vendar je verjetno še mnogo višja, saj je večina primerov blagih in jih pogosto ne prepoznamo (3). Kaže se namreč lahko tudi kot ulceracija, membranozna sprememba ali kot atrofična brazgotina (2,3).

PAK približno dvakrat pogosteje prizadene deklice. Najpogostejše mesto je skalp (84 %) (1–4). Običajno so spremembe solitarne (> 80 %) in omejene na zgornje plasti kože. Le v 15–20 % so pri PAK na skalpu prizadete tudi spodaj ležeče anatomske strukture (podkožno maščevje, kost, možganske ovojnice) (5).

Patofiziologija PAK še ni popolnoma jasna. Obstaja več teorij o vzro-

kih aplazije, vključno z intrauterino poškodbo, motnjo prekrvitve, okužbo, zdravili in razmikom kože zaradi hitre rasti (1). V grobem lahko PAK glede na mehanizem nastanka razdelimo v dve obliki, tj. disrupcijo tkiva oz. razvojno napako in destrukcijo tkiva.

Glede na lokacijo, pridružene anomalije in etiologijo lahko PAK klasificiramo v 9 skupin po Friednu (Tabela 1) (4).

PAK skalpa in povezava PAK z napakami v embrionalnem razvoju

Po klasifikaciji po Friednu gre za skupino 1 in za skupino 4. Večji del PAK so sporadični primeri manjših kožnih defektov, ki se nahajajo na skalpu in so ob rojstvu pokriti z nežno membrano (membranozna PAK). Če se pod membrano nabere serozna tekočina ali celo kri, gre za bulozno PAK. Po eni izmed teorij so tovrstne kožne spremembe posledica nepravilnega zapiranja ekto-dermalnih fuzijskih linij in prisotnosti

ektopičnega nevralnega tkiva (6,7). Kazalnik prisotnosti ektopičnega tkiva in spinalnega disrafizma je lasni obroč okrog kožnega defekta. To je obroba iz las, ki so lahko bolj grobi, debelejši in daljši od normalnih las. Ločitev epitelnega in nevralnega ektoderma na skalpu se zgodi hkrati z zapiranjem nevralne cevi med 3. in 5. tednom nosečnosti. Pri teh oblikah PAK so zato pogosto prisotni encefalokele, meningokele in ektopično možgansko tkivo. Tudi histološke značilnosti membranozne in bulozne PAK so podobne meningokeli. Pri bulozni ali membranozni PAK, ki se nahaja v srednji liniji skalpa ali ima lasni obroč, moramo zato opraviti magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave, da izključimo ektopično živčno tkivo (1,6–8).

Nemembranozna PAK na skalpu pa naj bi po drugi strani nastala na predelu kože, kjer so tenzijske sile med rastjo možganov najmočnejše in povzročijo razmik kožnega tkiva. Ti defekti zato najpogosteje nastanejo ob verteksu. Zanje je značilna bolj nepravilna oblika z nazobčanimi robovi. Nemembranozna oblika je pogosteje dedna, zato sta pri novorojenčkih s to obliko PAK pomembni družinska anamneza in skrbna ocena pridruženih anomalij, ki bi nakazovale na sindromsko obliko PAK (1). Da izključimo Adams-Oliverjev sindrom, moramo vedno oceniti malformacije udov (1).

Opisujejo tudi številne izolirane prirojene nepravilnosti, ki se pojavljajo v povezavi z nesindromsko PAK na skalpu. Mednje uvrščamo ušesne malformacije, kolobom, glavkom, razcepe ustnice in ustnega neba, odsotnost nosnega pretina, atrezijo hoan, laringomalacijo, srčne napake, umbilikalne kile, ledvične nepravilnosti, kriptorhizem in nediferencirano spolovilo (3).

Adams-Oliverjev sindrom

Veliki nemembranozni kožni defekti na skalpu se lahko pojavljajo v sklopu Adams–Oliverjevga sindroma (AOS)

(9). AOS je redka prirojena bolezen, pri kateri je v 75 % prisoten nemembranozni PAK na verteksu skalpa v povezavi z deformacijami udov. Pri njihovi oceni je potrebna previdnost, saj so lahko subtilne, na primer odsoten noht ali razširjena konica prsta (1). Najpogosteje se pojavljajo brahidaktilija (kratki prsti), sindaktilija, odsotne distalne falange in odsotnost prsta, roke, stopala ali celega uda. Redkeje sta pridruženi še Polandova sekvenca (enostranska hipoplazija uda in prsnih mišic) ali asimetrija obraza (1,3). Malformacije udov pri AOS so asimetrične in pogosteje prizadenejo spodnje ude (1,10). Pri diagnosticiranju si pomagamo tudi z rentgenskim slikanjem (RTG) udov (1).

Ob postavitvi diagnoze AOS ali sumu na AOS je potrebna natančna ocena srčno-žilnega, prebavnega in živčnega sistema, saj so pridružene anomalije prisotne pri četrtini bolnikov (1). Najdemo lahko *cutis marmorata telangiectatica congenita* (CMTC), spastičnost, difuzno počasno aktivnost na elektroencefalogramu, možganske kalcinacije, polimikrogirijo, mikrocefalijo, epilepsijo, razvojni zaostanek, hidrocefalus in Dandy-Walkerjevo malformacijo. Srčne napake ugotavljamo pri 20 % bolnikov, najpogosteje membranozno subaortno stenozo, pulmonalno stenozo, defekt pretina prekatov, defekt pretina predvorov, Fallotovo tetralogijo, koarktacijo aorte, bikuspidalno aortno zaklopko, pljučno hipertenzijo in desni prekat z dvojnim iztokom (1,10). V sklopu tega sindroma opisujejo razcep ustnice, dodatne prsne bradavice, redkeje zastoj rasti, kratke palpebralne fisure, razširjene vene skalpa, kriporhizem, hemangiome, mikroftalmijo in hipoplastični optični živec (1,10).

Etiologija AOS še ni dokončno pojasnjena. Deduje se večinoma avtosomno dominantno z nepopolno penetranco. Opisujejo tudi sporadične primere (1,11). Do sedaj je opisanih šest genov, povezanih z AOS. Dva sta del poti CDC42/RAC1, štirje pa sodelu-



SLIKA 4. BOLNIK V STAROSTI 4 TEDNE Z LEZIJO NA HRBTU.
FIGURE 4. PATIENT AT THE AGE OF 4 WEEKS WITH A BACK LESION.



SLIKA 5. BOLNIK V STAROSTI 3 MESECE Z LEZIJO NA HRBTU.
FIGURE 5. PATIENT AT THE AGE OF 3 MONTHS WITH A BACK LESION.

Predel telesa	Pogostost (%)
bok	70
glutealni predel, stegno	60
trebuh	33
skalp	26
pazduha, zgornji udi	21
hrbet	16

TABELA 2. RAZPOREDITEV SPREMEMB PAK KOT POSLEDICA ZNOTRAJMATERNIČNEGA ODMRTJA ENIGA OD DVOJČKOV (17).

TABLE 2. APLASIA CUTIS CONGENITA TYPE 5 (FETUS PAPYRACEUS), DISTRIBUTION OF AFFECTED BODY AREAS (17).

jejo v signalni poti NOTCH (*ARH-GAP31, DOCK6, RBPJ, EOGT, NOTCH1, DLL4*) (10,12). Signalna pot NOTCH je pomembna med embrionalnim razvojem srčno-žilnega sistema in udov. Mutacije gena *NOTCH1* so pogosteje povezane s pridruženimi prirojenimi srčnimi napakami (12). Verjeten mehanizem nastanka so motnje prekrvitve ali znotrajmaternični trombotični dogodki. V eni od teorij nastanek AOS povezujejo tudi z motnjo v delovanju pericitov, celic, ki so potrebne za oblikovanje malih žil (13).

Ob sumu na AOS je priporočeno genetsko svetovanje družini, v naslednji nosečnosti pa zgodnje odkrivanje malformacij udov z ultrazvočnim pregledom v 16. tednu nosečnosti (1). Med nosečnostjo imajo matere otrok s PAK povišan alfa-fetoprotein v serumu in amnijski tekočini ter povišano amnijsko acetilholinesterazo, vendar te značilnosti niso specifične za PAK (14,15).

Za kostne deformacije je potrebna obravnava pri ortopedu (1).

Znotrajmaternični vzroki PAK (lat. *fetus papyraceus*)

Po klasifikaciji sodijo bolniki z navedenimi značilnostmi v skupino 5. PAK na trupu se pogosto pojavljajo v povezavi z znotrajmaterničnim odmrtnjem enega izmed dvojčkov, pri čemer gre v 95 % za monohorionske dvojčke (16). Do odmrtnja pride v drugi polovici prvega ali prvi polovici drugega trimesečja nosečnosti (1). V tej nosečnosti starosti ne pride do popolne resorpcije ploda kot pri zelo zgodnjih splavih, niti ni potrebna kirurška odstranitev ploda kot pri poznih splavih. Zaradi pritiska na odmrli plod pride med rastjo preživelega dvojčka do sploščitve ob maternično steno in mumifikacije ploda (16,17).

Za to obliko PAK so značilne velike simetrične kožne lezije na trupu, glutealno in na stegnih (3,17). Lahko imajo nazobčane, zvezdi podobne robove, ali pa so v obliki črke H (14). V Tabeli 2

navajamo deleže razporeditve kožnih sprememb po predelih telesa. Spremembe na trupu so bolj pogoste pri znotrajmaternični smrti pred 14. tednom nosečnosti, spremembe na udih pa po 14. tednu (17). Občasno so lahko kožne spremembe ob rojstvu že zaceljene in se kažejo kot simetrične atrofične brazgotine. Histološki pregled tkiva pokaže tanek epitel brez kožnih adneksov, ki je nadomestil epidermis. V dermisu najdemo fibrozo in odsotnost elastičnih vlaken (18).

Aplazija kože naj bi nastala zaradi motnje prekrvitve. Po eni od teorij pride do akutne hipovolemije živega dvojčka zaradi sprememb v tlakih in uporih posteljice ter fetofetalne transfuzije v odmrli plod (1,18). Ob motnji prekrvitve se v simetričnih (t. i. watershed) področjih razvije aplazija kože, včasih pa ishemija prizadene tudi prebavni in živčni sistem (1,17). Po drugi teoriji so za motnjo prekrvitve krivi krvni strdki, ki nastanejo zaradi smrti ploda (17,19). Ob dvojčkovi smrti naj bi namreč preko žilnih anastomoz v posteljici prišlo do prenosa trombogenega materiala in sproženja kaskade diseminirane intravaskularne koagulacije pri živem plodu (18,19). Tretja teorija pravi, da zaradi fetofetalnih transfuzij pride do ishemije pri obeh dvojčkih, a jo preživi samo eden (18,20,21).

Ta tip PAK ima dobro napoved izida bolezni, razen če so pridružene tudi druge prirojene nepravilnosti, na primer atrezija črevesa ali možganski infarkti. Opisani so tudi primeri s pridruženimi pljučnimi nepravilnostmi, distrofijo nohtov, razvojnim zaostankom, spastično paralizo, eno umbilikalno arterijo, subependimalno nodularno heterotopijo in posteriorno parietalno kortikalno displazijo (18). Pri otrocih s to obliko PAK zato priporočamo slikovno diagnosticiranje osrednjega živčnega sistema (18).

Ta oblika PAK ni povezana z genetskimi nepravilnostmi. Primeri so sporadični in ne predstavljajo večjega tveganja za naslednje nosečnosti (17).

Bulozna epidermoliza kot vzrok PAK

Pri obravnavi multiplih sprememb PAK na trupu in udih moramo pomisliti na bulozno epidermolizo (EB) novorojenčka, ki je uvrščena v šesto skupino klasifikacije po Friednu (4, 22). Pred rojstvom zaradi otrokovega premikanja in pritiska na steno maternice pride do odstopa krhke kože in nastanka mehurjev, ki se oluščijo in nastane kožni defekt (1).

Bulozna epidermoliza novorojenčka je redek podtip distrofične bulozne epidermolize, ki največkrat spontano izzveni v prvem letu življenja (23,24). Mehurji se spontano zacelijo s fibrozacijo kože ali celo brez brazgotin. Bolezen je posledica mutacije gena za kolagen VII (*COL7A1*), ki kožno bazalno membrano pritrjuje na podkožje (25,26). Dedovanje je avtosomno dominantno (AD) ali recesivno (AR) (25,26). PAK je pogostejša pri AR obliki. Kožni defekti so najpogosteje simetrični in se nahajajo na spodnjih udih. Fragilnost kože vztraja na brazgotinah po PAK tudi, ko drugod po telesu že izzveni (27).

PAK in EB se lahko pojavljata tudi v sklopu Bartovega sindroma, za katerega sta značilni epidermoliza kože in ustne sluznice ter odsotnost ali distrofija nohtov. Tudi tu gre za okvaro kolagena VII, ki se deduje po AD vzorcu. Pogosto je pridružena atrezija pilorusa, redkeje mišična distrofija (1,22).

Pri sumu na EB je nujna opredelitev tipa EB glede na raven kožne bazalne membrane, kjer pride do odstopa kože. Glede na prizadeto plast kože EB razdelimo na glavne podtipе: EB simpleks, junkcijska EB, distrofična EB in Kindlerjev sindrom (28). Večina oblik se deduje AD, zato je pomembna družinska anamneza. Pri diagnosticiranju so pomembni transmisijsko elektronsko mikroskopiranje (TEM), imunofluorescentno antigensko mapiranje (IFM) in genetske preiskave. Za TEM in IFN potrebujemo z biopsijo odvzet vzorec

kožne spremembe. Pogosteje uporabljamo metodo IFM, ki omogoča, da s protitelesi prikažemo raven, na kateri je prišlo do odstopa. Metoda je hitra ter ima visoki specifičnost in občutljivost (22).

Teratogeni

PAK je povezana tudi z vplivom teratogenov in okužb med nosečnostjo, na primer z okužbami z virusom Herpes simplex in virusom Varicella zoster. Po klasifikaciji je uvrščena v osmo skupino (1,4,29). Prav tako je PAK bolj pogosta pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo uživale marihuano, alkohol ali kokain (22,29). Zdravila, ki vplivajo na nastane PAK, so misoprostol, metotreksat, inhibitorji ACE, metimazol, benzodiazepini in valproat (2,14,29).

Pazljivost je potrebna predvsem pri uporabi metimazola in karbimazola (ki se presnovi v metimazol) pri zdravljenju hipertiroidizma med nosečnostjo, s katerim se srečuje 0,2 % nosečnic. Izpostavljenost metimazolu v prvem trimesečju je povezana s povečano pojavnostjo PAK in drugih prirojenih hib (omfalokela, atrezija hoan, malformacije prebavil) (14). Zato med organogenezo uporabljamo propiltiouracil (PTU) in ga zaradi preprečevanja hepatotoksičnosti pri materi in plodu v drugem trimesečju zamenjamo za metimazol (14).

Malformacijski sindromi

PAK se pojavlja tudi v sklopu številnih sindromov, na primer pri Gorlin-Goltzovem sindromu z okvarami ektoderma (oči, koža), mezoderma (zobje, kosti) in endoderma (sluznice) (3,29). PAK je prisotna tudi pri 35–50 % otrok s trisomijo 13 (Patauov sindrom) (1,4, 29). Ostali sindromi, povezani s PAK, so Wolf-Hirschhornov sindrom, Setleisov sindrom, Johanson-Blizzardov sindrom, sindrom amnijskih trakov,

Dellemanov sindrom, Finlay-Marksov sindrom, sindrom Kabuki, mikroftalmija z linearnimi kožnimi defekti in 46XY gonadna disgeneza (22, 29).

Travmatska etiologija PAK

Prirojena Volkmannova ishemična kontrakura (CVIC) je redka motnja, ki nastane zaradi prehodne ishemije, običajno v zgornjem udu. Reperfuziji sledita utesnitveni sindrom ter kompresijska okvara mišic in živcev. Pri pregledu ugotavljamo enostransko kožno ulceracijo z nepravilnimi robovi in ipsilateralno parezo živca. Takoj po rojstvu je prisotna flakidna pareza, kasneje pa se razvijejo kontrakture uda (30,22).

Ekstrinzični vzroki so oligohidramnij, makrosomija, večplodna nosečnost, nosečnostna sladkorna bolezen ali težka ekstrakcija med porodom (22,30). Vzrok je lahko tudi hiperkoagulabilno stanje ploda (22,30).

Prizadetost globokih anatomskih struktur in zapleti PAK

V približno 20 % PAK so prizadete globoke anatomske strukture, na primer podkožno maščevje, mišice, kosti in možganske ovojnice (5). Pri oceni globine PAK je zelo koristna ultrazvočna preiskava (UZ), zlasti pri spremembah na glavi. Z UZ lahko v primerih, ko je ob rojstvu sprememba že fibrozirana, tudi postavimo diagnozo. Z uporabo gelaste blazine lahko natančno ocenimo tudi strukture blizu površine kože ter na mestu kožne spremembe opazimo stanjšanje epidermisa in dermisa (31).

Znani dejavniki tveganja za prizadetost globokih struktur so umeščenost PAK na verteksu lobanje oz. v sredinski črti lobanje (3- do 4-krat večje tveganje), spremembe, večje od 5 cm, prisotnost lasnega obroča ter žilna

znamenja in podkožni vozliči v bližini PAK (32). Pri otrocih s temi značilnostmi priporočamo ultrazvočni pregled možganov ali magnetnoresonančno slikanje (MRI) (pri starejših od 6 mesecev). Spol in večje število sprememb PAK ne predstavljata večjega tveganja za okvaro spodaj ležečih struktur (32). Tudi membranozna PAK ne pomeni povečanega tveganja kostnih defektov, je pa pogosteje povezana z disrafizmom nevralne cevi (32).

Smrtnost zaradi PAK ocenjujejo na 20–55 %, predvsem na račun velikih defektov na skalpu, ki vodijo v trombozo sagitalnih sinusov, krvavitve, hidrocefalus ali okužbe, in zaradi pooperativnih zapletov (1,17). Kljub veliki površini kožnih defektov je smrtnost znatno nižja pri 5. tipu (po Friednovi klasifikaciji), pri katerem se spremembe običajno nahajajo na trupu (17).

Zdravljenje

PAK lahko zdravimo konzervativno ali kirurško; o načinu se odločamo glede na velikost, globino in umeščenost spremembe. Zdravljenje rane se ne razlikuje pomembno glede na tip PAK.

Za konzervativno zdravljenje običajno uporabljamo lokalne vazelinške obloge, obloge s srebrevim sulfadiazinom, občasno tudi jodove obloge (3,17,28). Pri uporabi jodovih in srebrevih oblog moramo biti previdni zaradi morebitnih neželenih učinkov, kot je hipertiroidizem (33). Za preprečevanje bakterijskih okužb uporabljamo lokalni antibiotik (mupirocin) (3). Pomembno je tudi skrbno uravnavanje temperature in vlage okolja, da preprečimo izgube tekočine skozi rane (17). Do reepitelizacije spremembe pride po približno 8 tednih, po 3–4 mesecih pa se na mestu defekta oblikuje atrofična brazgotina (33). Pri takšni vrsti zdravljenja obstaja večje tveganje krvavitve, tromboze sagitalnega sinusa, okužbe in nekroze rane (17).



SLIKA 2. BOLNIK V STAROSTI 5 UR Z LEZIJAMI NA TRUPU.

FIGURE 2. PATIENT AT THE AGE OF 5 HOURS WITH TRUNK LESIONS.



SLIKA 1. BOLNIK V STAROSTI 5 UR Z LEZIJAMI NA HRBTU IN SUBGLUTEALNO.

FIGURE 1. PATIENT AT THE AGE OF 5 HOURS WITH BACK AND SUBGLUTEAL LESIONS.



SLIKA 3. BOLNIK V STAROSTI 5 UR Z LEZIJO NA GLAVI.

FIGURE 3. PATIENT AT THE AGE OF 5 HOURS WITH A HEAD LESION.

Vendar tudi kirurške intervencije s kožnimi režnji ter kožnimi ali kostnimi presadki spremlja tveganje. Nevarne so medoperativne krvavitve, okužbe, zapleti na mestu odvzema kože, nekroze presadka in anestezijski zapleti (3,17). Nekateri avtorji predlagajo kirurško zdravljenje pri spremembah, ki so večje od 24 cm, spet drugi pri ranah, večjih od 3–4 cm (1,3,17). Za kirurško korekcijo se pogosteje odločamo, če so defekti na glavi, če zajemajo kost, če so izpostavljene žile (nevarnost krvavitve), možganske ovojnice ali možganski venski sinusi ter pri ponavljajočih se okužbah in neuspešni epitelizaciji ter ko velike lezije povzročajo elektrolitske motnje zaradi izgube tekočin (2,14). PAK na trupu pogosto zdravimo konzervativno, tudi če so kožne spremembe velike (2).

Večina kostnih defektov na lobanji se zaceli spontano, tj. brez kirurškega posega, nekateri veliki kostni defekti pa potrebujejo takojšnjo ali odloženo kranioplastiko (2,22). Če je potreben kirurški poseg, ga najpogosteje izvedemo v starosti nekaj let (22).

Pri kirurškemu zdravljenju kožnih sprememb obstajajo številne možnosti. Če defekt zahteva takojšen poseg, lahko uporabimo kožni reženj, a je pri tej obliki rekonstrukcije trajanje posega daljše in lahko povzroči večje izgube krvi, obsežne brazgotine, počasnejšo rast kosti in nekroze (2). Bolj preprosta je uporaba kožnih presadkov. Kožni presadki, ki zajemajo polno debelino kože, preprečujejo okužbe in krvavitve ter spodbujajo osifikacijo spodaj ležeče kosti (2). Pri dojenčkih pogosto uporabljamo kožne presadke, ki zajamejo le delno debelino kože, saj se pri teh presadkih koža na odvzemnem mestu obnovi brez brazgotin. Vzamejo jih običajno z otrokovega hrbta. Slabost tehnike je, da se presadki lahko prirastejo na možganske ovojnice in otežijo kasnejšo kranioplastiko. Težavo zaobidemo tako, da presadek namestimo na spremembo po formaciji granulacijskega tkiva, a z odloženim posegom tvegamo okužbe v vmesnem času (2).

Predel alopecije, ki nastane v lasišču po konzervativnem ali kirurškem zdravljenju PAK na skalpu, lahko v starosti nekaj let odstranimo s tkivnimi razširjevalci (t. i. ekspanderji) (22).

Algoritem obravnave

Pri otroku s priorojeno aplazijo kože sta potrebna kompleksna obravnava in izključitev pridruženih prirojnih nepravilnosti. V Tabeli 3 povzemamo obravnavo različnih tipov PAK s priporočenimi preiskavami.

Predstavitev kliničnega primera

Pet ur starega dečka so zaradi prirojene aplazije kože iz področne porodnišnice premestili na Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana.

V družini niso imeli kroničnih boleznih ali prirojnih nepravilnosti. Sorojenec je zdrav. Deček je bil plod druge nosečnosti 34-letne matere s krvno skupino 0 RhD pozitivno. Nosečnost je bila plod spontane zanositve. Bila je dvoplodna z monohoriatnimi dvojčki. V 14. tednu nosečnosti je eden od plodov odmril. V času dogodka se je mati dobro počutila in ni prebolevala okužbe, odmrtila pa so odkrili naključno na rednem ultrazvočnem pregledu. V nadaljevanju nosečnosti ni bilo posebnosti. Deček je bil rojen po spontanem začetku poroda s popadki, po dopolnjenih 39 tednih s porodno težo 3660 g, porodno dolžino 52 cm in obsegom glave 36 cm. Ocena po Apgarjevi je bila 6/8/8. Porod je trajal 5 ur 49 minut, razpok plodovih ovojev pa 10 minut. Plovdovnica je bila mekonijska, popkavnica enkrat ovita okoli vratu, posteljica cela. Takoj po rojstvu je 12 minut potreboval spodbudo za dihanje z dodatkom 30 % kisika preko maske Venturi. Na trupu in udih so bile vidne kožne spremembe (Slika 1), ki so bile razporejene dokaj

Etiologija	Tip PAK	Priporočila
razvojne motnje	membranozna PAK na skalpu	<ul style="list-style-type: none"> MRI, če je na verteksu ali na sredinski črti kalvarije MRI, če ni na sredinski črti, a ima lasni obroč ali ob sumu kostni defekt
	PAK z deformacijami udov	sum na AOS: <ul style="list-style-type: none"> družinska anamneza UZ glave, če je na skalpu izključitev pridruženih prebavnih, srčno-žilnih in nevroloških nepravilnosti (MRI, UZ trebuha, ECHO) genetske preiskave
	PAK z bulozno epidermolizo (multiple akralne spremembe)	<ul style="list-style-type: none"> genetske preiskave, kožna biopsija za TEM in IFN sum na Bartov sindrom: <ul style="list-style-type: none"> ocena nohtov in ustne sluznice izključitev atrezije pilorusa ob ustrezni klinični sliki
destrukcija tkiva	nembranozna PAK na skalpu	<ul style="list-style-type: none"> UZ glave za izključitev kostnih defektov ocena udov za izključitev AOS družinska anamneza.
	nembranozna PAK na trupu ali udih	simetrična, obojestranska: <ul style="list-style-type: none"> na fetus papyraceus ocena spodaj ležečih struktur in UZ glave enostranska: <ul style="list-style-type: none"> sum na CVIC ocena spodaj ležečih struktur nevrološki pregled, izključitev pareze živca (morda EMG)
Ob prisotnosti dismorfnihih značilnosti vedno opravimo genetske preiskave.		

TABELA 3. OBRAVNAVA PRIROJENE APLAZIJE KOŽE (1,22).

Legenda: PAK – prirojena aplazija kože; AOS – Adams-Oliverjev sindrom; ECHO – ehokardiografija; MRI – magnetnoresonančno slikanje; EMG – elektromiografija; CVIC – prirojena Volkmannova ishemična kontrakura; TEM – transmisijsko elektronsko mikroskopiranje; IFM – imunofluorescentno antigensko mapiranje.

TABLE 3. ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF ACC (1,22).

Legend: PAK - congenital skin aplasia; AOS - Adams-Oliver syndrome; ECH O - echocardiography; MRI - magnetic resonance imaging; EMG - electromyography; CVIC - congenital Volkmann's ischemic contracture; TEM - transmission electron microscopy; IFM - immunofluorescent antigen mapping.

simetrično po obeh straneh vzdolž hrbta in obojestransko subglutealno. Že nastala brazgotina je segala na sprednjo stran trupa. V ležišču lezij je bilo vidno prosevajoče žilje, na glavi centralno-parietalno pa področje vdrtne kože, prekrito s suho krasto.

Ob sprejemu na naš oddelek smo ugotovili primerne vrednosti vitalnih parametrov (srčni utrip 131/min, krvni tlak 83/44 mmHg, telesna temperatura 36,7 °C, SpO₂ 100 %). Razen kožnih sprememb je bil klinični status brez odstopanj od normalnega. Kožne spremembe niso bile videti vnete. V laboratorijskih izvidih so bile vrednosti vnetnih kazalnikov negativne, vrednosti elektrolitov pa v mejah normalnih. Otroka smo namestili v inkubator. Predele nerazvite kože na glavi in trupu smo zaščitili z vazelin-sko mrežico, preko katere smo nanесли vpojne materiale. Zaradi boljšega celjenja ob sušenju smo kožne spremembe večkrat dnevno pustili odkrite, ko je otrok ležal na trebuhu. Negovali smo jih z negovalno zaščitno kremo (Bepanthen) ter jih zaščitili z vazelin-skimi mrežicami in sterilnimi zloženci. Vsak dan smo izvajali antiseptične kopeli z milom Octenisan. V starosti 12 ur je prišlo do blagega porasta vrednosti vnetnih kazalnikov (CRP 14). Po odvzemu kužnin smo ga pričeli zdraviti s flukloksacilinom in gentamicinom v skupnem trajanju 7 dni. Iz brisa kože je pozno porasla bakterija *Enterococcus faecalis*, občutljiva na vse testirane antibiotike. Vrednosti vnetnih kazalnikov so se ustrezno znižale. Ostale kužnine so ostale sterilne. V zdravljenje smo vključili dermatologa in kirurga plastika. Zdravili smo ga konzervativno in v nego vključili tudi dečkovo mater.

Da bi izključili prizadetost spodaj ležečih struktur, smo opravili UZ glave, ki je pokazal striatno vaskulopatijo obojestransko v bazalnih ganglijih. Z UZ trebuha smo ugotovili normalne strukture. Oftalmolog je prepoznal nekoliko stanjšano mrežnico obojestransko.

Po 11 dneh bolnišničnega zdravljenja so kožne spremembe z roba pričele fibrozirati. Centralno so bile občasno pod oblogami še vlažne, a brez znakov vnetja. Na suhih predelih je bilo ležišče prekrito s krasto. Levo subglutealno je bila sprememba suha, velikosti 3 cm x 1 cm. Brazgotinske spremembe so segale s hrbta na sprednji del trupa. V domačem okolju so starši izvajali nego po navodilih. Okužbe ni imel. Do starosti dveh mesecev so bile vse kožne spremembe suhe, prekrte z vezivnim tkivom. Na Slikah 1–5 prikazujemo stanje bolnikove kože v različnih obdobjih.

Razpravljanje

Glede na razporeditev kožnih sprememb in podatek o odmrtnosti enega od obeh plodov v začetku drugega trimesečja nosečnosti gre etiološko najverjetneje za PAK z lokalno motnjo v prekrvitvi posteljice ob sindromu papirnatga dvojčka (lat. *fetus papyraceus*), ki po Friednu sodi v 5. skupino. Ob porodu preživelega ploda se je porodil v mumificirani, sploščeni obliki. Prisotna je bila tipično simetrična in lokacijska razporeditev kožnih sprememb v različnih fazah celjenja. Zdelo se je, da je brazgotinjenje za otroka neprijetno. Dodatnih prirojenih nepravilnosti nismo ugotovili. Kožni defekt na skalpu je bil majhen, zaceljen in ni zajemal globljih struktur. Zdravljenje je bilo konzervativno in po osmih tednih je prišlo do popolne zacelitve. Ker je po podatkih iz literature primer sporadičen in ne pomeni večjega tveganja za naslednje nosečnosti, se za genetsko svetovanje nismo odločili.

Zaključek

Etiološka raznolikost nastanka PAK in nepredvidljivost prizadetosti globljih struktur ali pridruženost drugih anomalij sta glavni izhodišči pri obravnavi te redke kožne spremembe. O

obravnavi PAK na skalpu smernice niso dorečene, zato o zdravljenju pre-sojamo individualno. V vseh primerih je smiselno, da upoštevamo konzervativne ukrepe s sterilnim prekrivanjem in nego kožnih sprememb. Če je potrebna kirurška obravnava, v multidisciplinarno obravnavo vključimo neonatologa, radiologa, nevrokirurga, kirurga plastika in dermatologa.

Literatura

1. Browning JC. Aplasia cutis congenita: approach to evaluation and management. *Dermatol Ther* 2013; 26(6): 439–44.
2. Silberstein E, Pagkalos VA, Landau D, et al. Aplasia cutis congenita: clinical management and a new classification system. *Plas Reconstr Surg* 2014; 134(5): 766e–74e.
3. Mesrati H, Amouri M, Chaaben H, Masmoudi A, Boudaya S, Turki H. Aplasia cutis congenita: report of 22 cases. *Int J Dermatol* 2015; 54(12): 1370–5.
4. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 14(4): 646–60.
5. Mannino FL, Jones KL, Benirschke K. Congenital skin defects and fetus papyraceus. *J Pediatr* 1977; 91(4): 559–64.
6. Drolet BA, Baselga E, Gosain AK, Levy ML, Esterly NB. Preauricular skin defects. A consequence of a persistent ectodermal groove. *Arch Dermatol*. 1997; 133(12): 1551–4.
7. Drolet B, Prendiville J, Golden J, Enjolras O, Esterly NB. 'Membranous aplasia cutis' with hair collars. Congenital absence of skin or neuroectodermal defect? *Arch Dermatol*. 1995; 131(12): 1427–31.
8. Drolet BA, Clowry L Jr, McTigue MK, Esterly NB. The hair collar sign: marker for cranial dysraphism. *Pediatrics*. 1995; 96: 309–13.
9. Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man: due to arrested development. *J Hered* 1945; 36: 3–7.
10. Hased S, Li S, Mulvihill J, Aston C, Palmer S. Adams–Oliver syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype. *Am J Med Genet A* 2017; 173(3): 790–800.
11. Narang T, Kanwar AJ, Dogra S. Adams–Oliver syndrome: a sporadic occurrence with minimal disease expression. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25(1): 115–6.
12. Southgate L, Sukalo M, Karountzos AS, et al. Haploinsufficiency of the NOTCH1 receptor as a cause of Adams–Oliver syndrome with variable cardiac anomalies. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(4): 572–581.
13. Baskar S, Kulkarni ML, Kulkarni AM, Vittalrao S, Kulkarni PM. Adams–Oliver syndrome: additions to the clinical features and possible role of BMP pathway. *Am J Med Genet A* 2009; 149A (8): 1678–84.

14. Uzuner C, Seeho SKM, Smith CJ. Aplasia cutis congenita with foetus papyraceus: Case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37(6): 811.
15. Dror Y, Gelman-Kohan Z, Hagai Z, Juster-Reicher A, Cohen RN, Mogilner B. 1994. Aplasia cutis congenita, elevated alpha-fetoprotein, and a distinct amniotic fluid acetylcholinesterase electrophoretic band. *Am J Perinatol* 1994; 11:149–52.
16. Mannino FL, Jones KL, Benirschke K. Congenital skin defects and fetus papyraceus. *J Pediatr* 1977; 91(4): 559–64.
17. Perry BM, Maughan CB, Crosby MS, Hadenfeld SD. Aplasia cutis congenita type V: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2017; 56(6): e118–e121.
18. Pieretti ML, Alcalá R, Boggio P, et al. Aplasia cutis congenita associated with fetus papyraceus. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(6): 858–61.
19. Schaffer JV, Popiolek DA, Orlow SJ. Symmetrical truncal cutis aplasia following multifetal reduction of a sextuplet pregnancy. *J Pediatr* 2008; 153: 860–3.
20. Pharoah PO. Multiple births and aplasia cutis. *J Pediatr* 2009; 155(4): 598; author reply 598–9.
21. Gonen R. The origin of brain lesions in survivors of twin gestations complicated by fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1897–8.22.
22. Humphrey S, Hu X, Adamson K, Schaus A, Jensen J, Drolet B. A practical approach to the evaluation and treatment of an infant with aplasia cutis congenita. *J Perinatol* 2018; 38(2): 110–7.
23. Hashimoto K, Matsumoto M, Iacobelli D. Transient bullous dermolysis of the newborn. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1429–1438. 2.
24. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103–26.
25. Christiano AM, Fine JD, Uitto J. Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 811–4.
26. Hammami-Hauasli N, Raghunath M, Küster W, Bruckner-Tuderman L. Transient bullous dermolysis of the newborn associated with compound heterozygosity for recessive and dominant COL7A1 mutations. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1214–9.
27. Diociaiuti A, Castiglia D, Giancristoforo S, et al. Frequent occurrence of aplasia cutis congenita in bullous dermolysis of the newborn. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(6): 784–7.
28. Hribernik I, Despodovska Pejkov D, Dragoš V. Obravnava novorojenčka z dedno bulozno epidermolizo. *Slov Pediatr* 2016; 23: 31–9.
29. Brzezinski P, Pinteala T, Chiriac AE, Foia L, Chiriac A. Aplasia cutis congenita of the scalp -what are the steps to be followed? Case report and review of the literature. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 100–3.
30. Cham PM, Drolet BA, Segura AD, Esterly NB. Congenital Volkmann ischaemic contracture: a case report and review. *Br J Dermatol* 2004 Feb; 150(2): 357–63.
31. Hioki T, Takama H, Makita S, Akiyama M. Infant bald patch: ultrasonographic diagnosis of aplasia cutis congenita. *J Eur Acad of Dermatol and Venereol* 2017; 31(6): e276–7.
32. Patel DP, Castelo-Soccio L, Yan AC. Aplasia cutis congenita: Evaluation of signs suggesting extracutaneous involvement. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1): e59–61.
33. Morrow D, Schelonka R, Krol A, Davies M, Kuang A. Type V aplasia cutis congenita: case report, review of the literature, and proposed treatment algorithm. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(6): e208–3.

Aida Zečkanović, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Sandra Cerar, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 19. 10. 2020
sprejeto / accepted: 8. 12. 2020

Zečkanović A, Cerar S. Prirojena aplazija kože. *Slov Pediatr* 2021; 28(1): 30–38. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2021-1-05>.