

Gastroenteritida u pacientky s Harlequin ichtyózou

**MUDr. Blanka Pinková¹, Mgr. Romana Borská², doc. RNDr. Lenka Fajkusová²,
MUDr. Dana Dostálková³, MUDr. Hana Bučková, Ph.D.¹**

¹Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky, LF MU a FN Brno

²Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK FN Brno a LF MU v Brně

³JIP Pediatrické kliniky FN a LF MU Brno

Dědičné ichtyózy patří ke vzácným onemocněním. Jde o velmi heterogenní skupinu onemocnění projevující se suchou, hrubou a deskvamující kůží. U všech forem ichtyóz je v různém rozsahu porušena kožní bariéra. Vrozené ichtyózy jsou způsobeny mutacemi různých genů. Klinické projevy jednotlivých typů ichtyóz se v průběhu věku pacienta mění. Jedním z nejzávažnějších typů ichtyóz je Harlequin ichtyóza. Autoři popisují nečekané komplikace vzniklé po alimentární chybě, které nakonec vedly až k těžké hepatopatii, která vyžadovala léčbu ve specializovaném centru.

Klíčová slova: ichtyóza, DNA molekulární analýza, hepatopatie.

Gastroenteritis in a female patient with Harlequin ichthyosis

Hereditary ichthyoses are among rare diseases. They are a very heterogeneous group of diseases manifested by dry, rough, and scaly skin. In all forms of ichthyoses, there is an impairment of the skin barrier to a varying degree. Congenital ichthyoses are caused by various gene mutations. Clinical manifestations of the individual types of ichthyoses change with the patient's age. Harlequin ichthyosis is one of the most severe types of the disease. The authors describe unexpected complications resulting from an alimentary error that ultimately led to severe hepatopathy which required treatment in a specialized centre.

Key words: ichthyosis, DNA molecular analysis, hepatopathy.

Úvod

Dědičné ichtyózy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění projevující se suchou, hrubou a deskvamující kůží. U všech forem ichtyóz je v různém rozsahu porušena kožní bariéra. Vrozené ichtyózy jsou způsobeny mutacemi různých genů. Klinické projevy jednotlivých typů ichtyóz se v průběhu věku pacienta mění.

Harlequin ichthyosis (HI) je velmi závažnou, vystupňovanou formu lamelární ichtyózy.

Vzniká na základě recesivně získané mutace genu pro enzym ABCA 12 (ATP-binding cassette transporter 12). Tento enzym je důležitý pro transport lipidů a je kódován na chromo-

zomu 2q34. V důsledku této mutace dochází k poruše transportu nově syntetizovaného glucosylceramidu, namísto do lamelárních tělísek do intersticiálních prostor stratum corneum, což vede k výraznému snížení bariérové funkce kůže (1).

Děti se rodí většinou předčasně s kůží, která připomíná oblek šaška Harlekýna z „Commedia dell'arte“. Šupiny jsou velké, silné a s četnými hlubokými ragádami. Je silně vyjádřeno eclabium, ectropium a k hlavě přirostlé boltce. Rty mají tvar O a připomínají rybí ústa. Vzhledem ke kožnímu nálezu se rozvíjí ohybové kontraktury, deformity boltců. Prsty rukou a nohou splývají

pod nánosem šupin. Pohyblivost celého tělíčka je vzhledem k nánosům až pancéřovitých šupin omezena (2, 3, 4).

Onemocnění však není asociováno s jinými interními či neurologickými onemocněními. Oproti dříve uváděným údajům je pozdější život dítěte relativně normální a i neonatální mortalita poklesla z dřívějších téměř 100 % na nynějších cca 10 %. Vzhledem k předčasnému narození a kožnímu nálezu jsou děti hlavně ohroženy vznikem infekcí, hypertermií a sekundárními poruchami elektrolytové rovnováhy. Šupiny se během prvních několika týdnů odloučí a vyvíjí se těžká forma lamelární ichtyózy (5, 6, 7).

Pacienti jsou ihned po narození transferováni na neonatologické JIP, optimálně do nemocnic s dětským dermatologickým centrem. Péče se koncentruje na stabilizování tělesné teploty, elektrolytové rovnováhy a na hydrataci. Používají se externa s obsahem 5–10 % glycerolu, doporučují se dezinfekční koupele. Pro okluzivní charakter se nedoporučují vazelinové základy.

Vlastní kazuistika

Naší pacientkou byla v době onemocnění 3,5letá holčička. Narodila se z 1. fyziologické gravidity zdravých rodičů, v 36. týdnu gravidity, spontánně koncem pánevním.

Ihned po porodu dominoval v klinickém obraze nález collodion baby, respektive jeho vystupňované formy Harlequin ichthyózy (Obr. 1). Pacientka byla po porodu kříšena a vzhledem ke kožnímu nálezu transferována z okresní nemocnice, na pracoviště vyššího typu do Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Zde byla stabilizována a pro výrazný kožní nález pravidelně ošetřována tzv. OGA mastí (složení Ol. helianthi, Glycerini a neoAquasorbi). Jedná se o mast s obsahem glycerolu, který se u naší pacientky s mnohočetnými ragádami silně vstřebával, a proto došlo v krátké době k rozvoji pseudohypertriacylglycerolemie s metabolickou acidózou a zvýšeným vylučováním triacylglycerolů. Z tohoto důvodu byla pacientka ve dvou týdnech věku transferována na novorozeneckou JIP Pediatrické kliniky FN Brno, kde zevní terapii, i vyšetření k určení typu ichthyózy, řídil dětský dermatolog. Ten pravidelně s kožní sestrou na oddělení docházel.

Na JIP došlo ke stabilizaci vnitřního prostředí, k opakování pseudohypertriacylglycerolemie již nedošlo. Kůže byla pravidelně ošetřována převážně individuálně připravovanými základy typu olej ve vodě, a proto došlo rychle k úpravě stavu, kůže se postupně odlupovala a hojila. První týden bylo dítě v inkubátoru s 75% vlhkostí, pak bylo přeloženo na standardní se lůžko.

Výsledek DNA molekulární analýzy potvrdil recesivní mutaci genu pro enzym ABCA 12, která se k HI váže. Dítě bylo propuštěno po třech týdnech domů, dispenzarizováno na Dětském kožním oddělení Pediatrické kliniky FN Brno (DKO PEK FN Brno). V následujících letech pacientka prospívala bez potíží, kůže byla pravidelně ošetřována rodiči, ale vždy, vzhledem k anamnestickým údajům, preparáty bez obsahu glycerolu. Psychomotorický vý-

Obr. 1. *Obraz collodion baby po porodu*



Obr. 2. *Klinický stav kůže v 6 měsících*



voj byl v normě, ve třech letech nastoupila do mateřské školy, kde je pravidelně doprovázena asistentem pedagoga. Dispenzarizace na DKO PEK trvá, ambulanci však navštěvují cca jen jedenkrát ročně.

U pacientky s HI nadále přetrvávala výrazná ectropia, nánosy hyperkeratóz a šupin generalizované na zarudlé spodině, s výraznější infiltrací v oblasti zapátek (Obr. 2).

Jak bylo již uvedeno na začátku, v době onemocnění, byla pacientka 3,5letá. Maminka anamnesticky udávala, že spolu s ostatními členy rodiny snědla domácí, neuvařenou uzeninu. Kromě toho maminka uvedla ošetřování malých ploch

na krku nově preparátem s obsahem glycerolu. Zpočátku dávali rodiče aplikaci glycerolového preparátu do souvislosti s klinickým stavem, ale následně se vyvinuly klinické příznaky gastroenteritidy i u ostatních rodinných příslušníků.

Cca do 24 hodin se také u pacientky začaly rozvíjet příznaky akutní gastroenteritidy. Stav progredoval, a proto byla hospitalizována na Dětském oddělení nemocnice Šternberk. Zde ještě několikrát zvracela, měla několik průjemovitých stolic. V laboratorních odběrech hladiny triacylglycerolů zůstaly normální, byla však zjištěna těžká hepatopatie, s hodnotami AST: 13 μ kat/l, ALT 11 μ kat/l a LDH 8 μ kat/l. Stolic na bakteriologii a virologii

byly negativní. Zbýlé hodnoty (osmolalita séra a iontoqram) byly zcela v normě. Hodnoty jaterních enzymů do druhého dne ještě vzrostly, infekční hepatitis však byla sérologicky také vyloučena, proto byla pacientka přeložena na JIP PEK FN Brno.

Pro podezření na hepatopatii vzniklou z používání nových extern bylo kontaktováno Toxikologické informační středisko Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN), které však tuto možnost vyloučilo.

Na JIP PEK FN Brno byla současně v péči dětského dermatologa, který vyloučil souvislost gastroenteritidy se základní diagnózou. Vstupně byly hodnoty ještě vyšší než na původním pracovišti, konkrétně AST: 23 μ kat/l, ALT: 13,5 μ kat/l, LDH 9,53 μ kat/l. Po zavedené rehydratační terapii se stav postupně zlepšoval, laboratorní hodnoty se snižovaly AST: 20,8 μ kat/l, ALT: 7,7 μ kat/l a LDH 8,47 μ kat/l. Po 2 dnech parenterální výživy se klinický stav pacientky upravil, přijímala již stravu per os.

Kůže byla pravidelně ošetřována lehkými základy typu olej ve vodě, přechodně došlo k větší deskvamaci na trupu a v oblasti flexur. To bylo zvládnuto dezinfekčními obklady a externy.

Vzhledem k tomu, že otec je lékař, byla pacientka po třech dnech hospitalizace předčasně propuštěna do domácí péče. Kontrolní odběry cestou praktického lékaře za deset dní po hospitalizaci byly již v normě, kožní nález stabilizován (Obr. 3).

Diskuze a závěr

Harlequin ichtyóza je velmi vzácným typem kongenitální ichtyózy. V současné době jsou v České republice diagnostikováni pouze 2 pacienti s tímto onemocněním. V provedené DNA molekulární analýze nebyla jedna mutace

Obr. 3. Ručička pacientky ve 3 letech



v literatuře dosud popsána, a proto nelze zcela přesně předvídat další vývoj nejen stavu kůže, ale i vnitřního prostředí pacientky. Rodiče naší pacientky jsou zdravými přenašeči jedné mutace. Dle literatury nebyla získána forma hepatopatie zatím u žádné z forem ichtyóz popsána. Genetická prevence u pacientů s vrozenými vzácnými chorobami je nezbytná (8, 9).

Dle vývoje klinického stavu s nevolností se nejednalo o hepatopatii v rámci užívání nových extern. Jak již bylo uvedeno, hodnoty se rychle normalizovaly a komplikace byly vyloučeny i Toxikologickým informačním střediskem VFN v Praze. Dle spolupráce s rodiči zvolený preparát opět používají, i když spíše jen na malé plochy.

Naši pacientce se daří v současné době velmi dobře, pravidelně navštěvuje mateřskou školu. Kožní nález je uspokojivý, je však nutná velmi pravidelná péče o kůži s použitím hydratačních emolentií typu olej ve vodě, která nemají okluzivní charakter (9).

Kromě lokální terapie je možná i celková terapie retinoidy, isotretinoinem, v dávce 0,5–1 mg/kg/den, kterou však rodiče zatím odmítají (10, 11, 12).

Nadále je nutná dispenzarizace pacientky na pracovišti Dětské dermatologie a nutný pravidelný monitoring hodnot jaterních testů, ve starším věku pak eventuálně již uváděná možnost celkové terapie, která by mohla vést ke zlepšení kvality života dítěte.

LITERATURA

1. Akiyama M, Shimizu H. An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. *Experimental Dermatology*, 2008, 17, p. 371–382.
2. Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M. Ichthyoses, clinical, biochemical, pathogenic and diagnostic assessment. *Current problems in dermatology*, 2010, v.39.
3. Höger P. *Kind dermatologie - differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*, 3.vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2011.
4. Krug M, Oji V, Traupe H, Berneburg M. Ichthyosen – Teil 1: Differentialdiagnose Vulgärer Ichthyosen und therapeutische Erwägungen, *Journal Deutscher Dermatologischer*
5. Gesellschaft, 2009, 7, p. 511–520.
6. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009, *Journal of American Academy of Dermatology*, 2010, 63 (4): p. 607–641.
7. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *European Journal of Dermatology*, 2006, 16, p. 349–359.
8. Paller A, Mancini A. Hurwitz *Clinical Pediatric Dermatology*, 5th Edition, 2016.
9. Pinková B, Bučková H, Borská R, Fajkusová L. Hereditární

ichthyózy, *Čes-slov Derm*, 91, 2016, No. 1, p. 3–12.

9. Preil ML, Traupe H. Diagnostik und Therapie der Ichthyosen, AWMF - Leitlinie, Nr.13/043 (Stand: 09/2008).
10. Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M. Congenital ichthyoses : an overview of current and emerging therapies. *Acta Dermato - Venereology*, 2008, 88, p. 4–14.
11. Brecher AR, Orlow SI. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents, *Journal of American Academy of Dermatology*, 2003, 49: p. 171–182.
12. Di Giovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis, *Archives of Dermatology*, 1994, 130, p. 1026–1035.