

گزارش یک مورد اکتیوز دلکی با یک نتیجه مطلوب: درمان اولیه و بهبودی قابل ملاحظه

غلامرضا فعال* فاطمه ربانی** مهدی حسینی**

نوع مقاله:

چکیده

مقاله اصیل

اکتیوز دلکی شدیدترین فرم اکتیوز مادرزادی اتوزوم مغلوب است که میزان مرگ و میر در آن بسیار بالا است. در این نوزادان جهش در ژن ABCA12 اتفاق می‌افتد. ژن ABCA12 ابزار لازم برای ساخت پروتئین‌های ضروری برای تکامل طبیعی سلول‌های پوستی است. اختلال در شاخه شدن اپیدرم پوست در این بیماری منجر به عملکرد ضعیف سد دفاعی و مستعد شدن نوزاد برای دهیدراتاسیون و عفونت می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در مراقبت‌های نوزادان و درمان زود هنگام شانس بقای این نوزادان را افزایش داده است. در این مقاله ما به معرفی یک نوزاد ترم دختر با ظاهر دلکی، از یک مادر ۲۶ ساله پرداختیم که با درمان اولیه (پمادی مرکب از اوسرین ۸۸ گرم، سدیم کلراید ۶ گرم و اوره ۶ گرم) بهبودی قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد.

نویسنده مسؤول: فاطمه ربانی؛ دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

e-mail: Rabani_nurse@yahoo.com

واژه‌های کلیدی: اکتیوز دلکی، اکتیوز دلکی مادرزادی اتوزوم مغلوب، پروتئین انسانی ABCA12

- دریافت مقاله: مهر ماه ۱۳۹۷ - پذیرش مقاله: آذر ماه ۱۳۹۷ - انتشار الکترونیک مقاله: ۹۷/۱۱/۹

مقدمه

اکتیوز دلکی یک بیماری نادر ژنتیکی و اتوزومال مغلوب است که با جهش در ژن ABCA 12 همراه است. شیوع این بیماری به صورت یک مورد در هر ۳۰۰۰۰۰ تولد است (۱). میزان مرگ و میر در این بیماری بسیار بالا است (۲). اکتیوز از یک کلمه یونانی به معنای ماهی گرفته شده که در آن پوست، ظاهری شبیه به پوسته ماهی پیدا می‌کند (۳). ظاهر بالینی این نوزادان پوست ضخیم و پوسته پوسته در تمام سطح بدن، اکتروپیون یا بیرون زدگی پلک فوقانی، اکلابیون (لب برگشته)، گوش‌های صاف و مسطح، انگشتان هیپوپلاستیک، فقدان ناخن و نیز محدودیت تحرک مفاصل از دیگر نشانه‌های این بیماری است (۴ و ۵). ژن ABCA12 ابزار لازم برای

ساخت پروتئین‌های ضروری برای تکامل طبیعی سلول‌های پوستی را فراهم می‌کند. این جهش ژنی باعث می‌شود که پروتئین به درستی نتواند چربی‌ها را انتقال دهد. فقدان عملکرد پروتئین ABCA12 باعث عدم تکامل طبیعی اپیدرم شده در نتیجه پوستی خشک و نازک در اکتیوزیس دلکی نمایان می‌شود (۶ و ۷). تفاوت‌های فنوتیپ نوزادان نیز تحت تأثیر جهش در ژن ABCA12 است (۸). نوزادان با اکتیوز دلکی در خطر مشکلات تکاملی، هیپوترمی، زجر تنفسی، تغذیه ناکافی، تهویه ناکافی، تشنج و عفونت‌های پوستی هستند (۹). این نوزادان اغلب به صورت نارس متولد می‌شوند و به دلیل مشکلاتی مانند از دست دادن مایعات و عفونت زنده نمی‌مانند (۱۰). اما با توجه به پیشرفت‌های اخیر در زمینه مراقبت‌های ویژه نوزادان و تجویز زود هنگام رتینوئیدها دیده

* گروه آموزشی اطفال دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
** گروه آموزشی پرستاری داخلی جراحی دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

شده که شانس بقا در این نوزادان افزایش پیدا کرده است (۸ و ۱۰).

معرفی بیمار

در سیزدهم تیرماه ۱۳۹۷ یک خانم ۲۶ ساله در بخش زنان بیمارستان ولیعصر عج بستری شد. سن حاملگی با توجه به تاریخ آخرین قاعدگی ۳۹ هفته محاسبه شد. بعد از انجام مقدمات اولیه مادر جهت زایمان سزارین آماده شد و یک نوزاد ترم دختر با وزن ۳۶۶۰ کیلوگرم و آپگار ۹ و ۱۰ به ترتیب در دقیقه یک و پنج، متولد شد. نوزاد فرزند دوم خانواده بود و فرزند اول سالم و ترم به دنیا آمده و اعضای خانواده نیز سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی کردند. پدر و مادر نوزاد منسوب (دختر خاله-

پسرخاله) بودند. معاینات بدو تولد وزن (۳۶۶۰ گرم)، قد (۵۱ سانتی‌متر) و دور سر (۳۵ سانتی‌متر) نرمال بودند. پوست نوزاد پوشیده از صفحات هایپرکراتوز ضخیم، پهن، سفت با شکاف‌های قرمز رنگ بر روی گردن، قفسه سینه و اندام‌ها بود. چشم‌های نوزاد اکتروپیون شدید داشت و لب‌های نوزاد به فرم برگشته به سمت بیرون بود. از دیگر مشخصات نوزاد پل بینی پهن، گوش‌های دفورمه، دهان بزرگ باز با لب‌های بی‌حرکت (اکلامبیون) بود. تشخیص این بیماری با توجه به ظاهر تیپیک نوزاد و مشاوره با متخصصان پوست داده شد (تصویر شماره ۱).



تصویر ۱- بدن نوزاد پوشیده از پوست ضخیم، شکاف‌های قرمز رنگ، چشم‌های اکتروپیون و لب‌های برگشته به سمت بیرون

منتقل گردید و سوند معده برای تغذیه نوزاد گذاشته شد. ملتحمه نوزاد جهت پیشگیری از خشک شدن با پماد ویتامین آ چشمی هر ۲ ساعت چرب می‌شد و سپس با گاز استریل

نوزاد جهت ادامه مراقبت‌ها بعد از تولد به واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان منتقل شد. با توجه به نداشتن مشکل تنفسی جهت پیشگیری از دهیدراتاسیون به انکوباتور با رطوبت ۶۰٪

پوشانده می‌شد و مراقبت‌های پوستی با مشاوره با متخصصان پوست جهت جلوگیری از دهیدراتاسیون و عفونت برنامه‌ریزی شد. با توجه به این که نوزاد تحمل خوراکی مناسبی داشت و علایم سپسیس را بروز نداده بود، اقدام به رگ‌گیری و استفاده از آنتی‌بیوتیک نشد و دهیدراتاسیون با استفاده از تغذیه مناسب و پوشش مناسب پوست انجام می‌گرفت. با توجه به ظاهر تیپیک و عدم امکان انجام بیوپسی پوست در بخش ما این اقدام تشخیصی انجام نیافت و بیش‌ترین تلاش ما بر آموزش خانواده نوزاد در زمینه تغذیه با شیر مادر و روش‌های نگهداری پوست و چشم متمرکز شد. برای محافظت از پوست نوزاد پمادی مرکب از

اوسرین ۸۸ گرم، سدیم کلراید ۶ گرم و اوره ۶ گرم استفاده شد و به خانواده نوزاد نیز آموزش داده شد تا تحت شرایط استریل روزانه حداقل ۶ بار از این پماد استفاده کنند و برای محافظت از چشم استفاده روزانه حداقل هر ۴ ساعت یک بار از پماد ویتامین آ چشمی ۲۵۰ واحد بر گرم شرکت ایران دارو تحت شرایط استریل توصیه شد. بعد از این که از آموزش‌های کافی خانواده در زمینه تغذیه و محافظت پوست و چشم اطمینان حاصل کردیم، نوزاد با رضایت شخصی مرخص گردید. در تاریخ سی‌ام تیر ماه سال ۱۳۹۷ مجدد نوزاد مورد معاینه قرار گرفت. ضایعات به نحوه چشمگیری بهتر شده بودند که در تصویر شماره ۲ قابل مشاهده است.



تصویر ۲- بهبودی قابل ملاحظه در ظاهر نوزاد بعد از گذشت ۱۷ روز ترخیص از بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان

بحث

ایکتیوز دلقکی یکی از شدیدترین و خطرناکترین بیماری‌های مادرزادی تهدیدکننده زندگی است، گزارش‌های مرگ و میر از این بیماری در حدود ۴۴٪ می‌باشد (۲). شیوع این بیماری یک مورد در هر سیصد هزار تولد است

(۱۱). گزارش‌هایی در مورد خانواده‌های دارای فرزند مبتلا به جنین دلقکی منتشر شده است. در یک گزارش از لهستان نوزاد پسر زنده با سن حاملگی ۳۷ هفته از بارداری سوم با وزن ۲۹۰۰ گرم متولد شد و تمام علایم جنین دلقکی در هنگام تولد را داشت. این نوزاد تحت

مراقبت‌های ویژه قرار گرفت و تا زمان گزارش نوزاد ۶ ماهه بود (۱۲). دو مورد تولد نوزاد مبتلا به اکتیوز از مشهد نیز گزارش شده است که یک مورد آن نوزاد دختر ۳۲ هفته با وزن ۲۰۰۰ گرم و نارس بود، والدین نوزاد خویشاوند درجه یک بودند و نوزاد علایم بیماری جنین دلکی را داشت و ۳ روز بعد از تولد فوت کرد. مورد دوم نوزاد دختر با وزن ۲۳۰۰ گرم بود که این نوزاد نیز علایم بیماری جنین دلکی را داشت (۱۳). بصیری و شکوهی دو مورد را در یک خانواده در سال ۱۳۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان فاطمیه همدان گزارش کردند (۱۱) و موارد مشابه در ترکیه، هند نیز گزارش شده است (۱۱ و ۱۴).

امروزه تشخیص این بیماری را می‌توان با بیوبسی پوست قبل از هفته ۲۴ حاملگی انجام داد، اما با این شرط که خانواده قبلاً نیز یک جنین مبتلا به اکتیوز داشته باشد (۱۵). اولتراسونوگرافی نیز می‌تواند در این موارد کمک‌کننده باشد، اما لازم به ذکر است که تشخیص این بیماری بسیار سخت است، چون تکامل فنوتیپ این بیماری در سه ماهه دوم بارداری رخ می‌دهد و این بیماری جزء موارد نادر محسوب می‌شود. تشخیص اولتراسونوگرافی زمانی میسر می‌شود که کراتین ساخته شود و توسط اولتراسونو قابل شناسایی باشد. پاهای کوتاه می‌تواند به عنوان اولین نشانه هارلیکوئن اکتیوز باشد (۱۶). تشخیص غیرتهاجمی این بیماری با استفاده از آنالیز DNA با واسطه نمونه‌برداری پرزهای جفتی و نمونه‌برداری آمینوسنتز امکان‌پذیر است (۱۷). نتایج مطالعات در ۴۵ نوزاد با

اکتیوز دلکی نشان داد که ۵۶٪ از آن‌ها برای ۷ سال یا بیش‌تر زنده مانده‌اند و طولانی‌ترین زمان زنده ماندن آن‌ها تا سن ۲۵ سالگی بود. نتایج نوزادان بهبود یافته مربوط به جهش در ژن‌های ناهمسان و استفاده از رتینوئیدها به صورت زود هنگام در هفت روز اول تولد بود، در مقابل بیش‌ترین مرگ و میرها مربوط به نوزادانی با عفونت‌های شدید با جهش در ژن‌های همسان بود (۱۰).

درمان سریع با رتینوئیدها در حال حاضر یک استاندارد طلایی برای اکتیوز دلکی است (۱۸). مطالعه Washio و همکاران نشان داد که استفاده زود هنگام از رتینوئیدها در روزهای نخست بعد از تولد به ویژه در جهش‌های ژنی هتروزیگوس می‌تواند به بهبودی این نوزادان کمک قابل ملاحظه‌ای بکند (۸). مطالعه‌ای که توسط Harvey و همکاران انجام یافت، نشان داد که استفاده از آسیترتین رتینوئید به طور قابل ملاحظه‌ای ضایعات پوستی اکتیوز دلکی را بهبود می‌بخشد (۱۹). همچنین استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین و جنتامایسین به صورت پروفیلاکسی علیه عفونت‌های سیستمیک و پماد موضعی موپیروسین، پماد فلوکونازول و پنسیلین برای بهبود وضعیت پوستی نوزادان با اکتیوز دلکی توصیه شده است (۱۹). با توجه به مشاوره پوست در نوزاد مورد مطالعه ما از پمادی مرکب از اوسرین ۸۸ گرم، سدیم کلراید ۶ گرم و اوره ۶ گرم به صورت موضعی هر ۴ ساعت بر روی پوست استفاده شد و نوزاد بهبودی قابل ملاحظه‌ای بعد از گذشت ۱۷ روز پیدا کرد. اوره حاوی عوامل آب دوست است، این ماده لایه شاخی

تسریع دیسکوامیشن استفاده شود. خطر اختلال در تعادل آب و الکترولیت وجود دارد. محیط باید کاملاً استریل باشد تا از عفونت جلوگیری شود و کشت‌های مکرر انجام گیرد. مشاوره ژنتیک نیز حتماً توصیه می‌شود (۲۲). بنابراین با توجه به این که احتمال بهبودی و زنده ماندن نوزادان با تشخیص ایکتیوز دلکی از ۱۰ ماه تا ۲۵ سال با اقدامات حمایتی توسط خانواده و تیم درمان متغیر است، لزوم شناسایی سریع موارد پرخطر و درمان به موقع و درخواست آزمایش ژنتیک برای موارد فامیلی ضروری است. همچنین به استفاده از ترکیب پماد یاد شده با توجه به این که در نوزاد مطالعه ما بهبودی قابل ملاحظه‌ای حاصل شد توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان به خصوص سرپرستار محترم سرکار خانم زهرا پرهیز تشکر ویژه به عمل می‌آید.

پوست را آب‌رسانی و به مدت طولانی رطوبت را در خود نگه می‌دارد و به پوست قابلیت انعطاف‌پذیری می‌دهد. علاوه بر این اوره باعث انحلال پیوند هیدروژن و کراتینوسیت شده و در درمان اختلالات پوستی با تظاهرات فلس فلس شدن مؤثر است (۲۰). اوسرین نزدیک‌ترین چربی طبیعی حیوانی به پوست انسان است که باعث نرمی پوست می‌شود. همچنین با ایجاد لایه‌ای از چربی طبیعی در سطح پوست مانع تبخیر آب می‌شود. سدیم کلراید با غلظت ۱۰-۵٪ از عوامل مرطوب‌کننده طبیعی پوست است و به عنوان یک آب‌رسان و مرطوب‌کننده استفاده می‌شود (۲۱).

مراقبت از این نوزادان باید در شرایط کاملاً استریل و محیط گرم و مرطوب ترجیحاً، انکوباتور انجام گیرد. هیدراتاسیون کافی، کنترل دما، تعداد تنفس و تعداد ضربان قلب، کنترل درد و عفونت نیز برای این نوزادان ضروری است (۹). از کمپرس سالین و نرم‌کننده‌های ملایم برای نرم شدن پوست و

منابع

- 1 - Jian W, Du QT, Lai ZF, Li YF, Li SQ, Xiong ZT, et al. Prenatal diagnose of a fetus with Harlequin ichthyosis in a Chinese family. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Jun; 57(3): 452-455.
- 2 - Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, Vahlquist A, Ganemo A, Hellstrom-Pigg M, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol.* 2011 Jun; 147(6): 681-6.
- 3 - Shruthi B, Nilgar BR, Dalal A, Limbani N. Harlequin ichthyosis: a rare case. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 Jun; 14(2): 138-140.
- 4 - Hazuku T, Yamada K, Imaizumi M, Ikebe T, Shinoda K, Nakatsuka K, et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Rep Ophthalmol.* 2011 Feb 21; 2(1): 73-7.
- 5 - Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J Clin Invest.* 2005 Jul; 115(7): 1708-10.

- 6 - Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya J Med Sci*. 2011 Aug; 73(3-4): 79-90.
- 7 - Sheth JJ, Bhavsar R, Patel D, Joshi A, Sheth FJ. Harlequin ichthyosis due to novel splice site mutation in the ABCA12 gene: postnatal to prenatal diagnosis. *Int J Dermatol*. 2018 Apr; 57(4): 428-433.
- 8 - Washio K, Sumi M, Nakata K, Fukunaga A, Yamana K, Koda T, et al. Case of harlequin ichthyosis with a favorable outcome: Early treatment and novel, differentially expressed, alternatively spliced transcripts of the ATP-binding cassette subfamily A member 12 gene. *J Dermatol*. 2017 Aug; 44(8): 950-953.
- 9 - Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun; 129(6): 1319-21.
- 10 - Abbas AM, Michael A, Askar AA, Ali SS. Full term delivery of a Harlequin ichthyosis baby: a case report. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. 2017; 7(2): 1-6.
- 11 - Basiri B, Shokoohi M. [A case report of two siblings with harlequin ichthyosis]. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2005; 12(45): 43-48. (Persian)
- 12 - Zapalowicz K, Wygledowska G, Roszkowski T, Bednarowska A. Harlequin ichthyosis--difficulties in prenatal diagnosis. *J Appl Genet*. 2006; 47(2): 195-7.
- 13 - Hashemzadeh A, Heydarian F. Harlequin ichthyosis. *Acta Medica Iranica*. 2009; 47(1): 81-2.
- 14 - Mukhopadhyay S, Agarwal R. Harlequin ichthyosis. *Indian J Pediatr*. 2006 Apr; 73(4): 351.
- 15 - Shimizu A, Akiyama M, Ishiko A, Yoshiike T, Suzumori K, Shimizu H. Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis; potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. *Br J Dermatol*. 2005 Oct; 153(4): 811-4.
- 16 - Holden S, Ahuja S, Ogilvy-Stuart A, Firth HV, Lees C. Prenatal diagnosis of Harlequin ichthyosis presenting as distal arthrogryposis using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*. 2007 Jun; 27(6): 566-7.
- 17 - Sharma C, Bhattacharyya TK, Bhardwaj A, Mehrotra M. Harlequin Ichthyosis: a rare congenital dermatological disorder. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2015 Dec; 4(6): 2100-2102.
- 18 - Milner ME, O'Guin WM, Holbrook KA, Dale BA. Abnormal lamellar granules in harlequin ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 1992 Dec; 99(6): 824-9.
- 19 - Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS. Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. *J Perinatol*. 2010 Jan; 30(1): 66-72.
- 20 - Humphrey SR, Drolet BA. Principles of therapy. In: Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. P. 3114-6.e1.
- 21 - Harper J, Oranje AP, Prose NS. *Textbook of pediatric dermatology*. 2nd ed. Oxford; Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2006.
- 22 - Salehin Sh, Azizimoghadam A, Babaeipour Divshali M. [A case report of harlequin ichtyosis]. *Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences*. 2013; 18(5): 73-77. (Persian)

A case report of harlequin ichthyosis with a favorable outcome: Early treatment and significant recovery

Gholamreza Faal* Fatemeh Rabani** Mahdi Hosseini**

Abstract

Article type:
Original Article

Received: Oct. 2018
Accepted: Dec. 2018
e-Published: 29 Jan. 2019

Corresponding author:
Fatemeh Rabani
e-mail:
Rabani_nurse@yahoo.
com

Harlequin ichthyosis is the most severe form of autosomal-recessive congenital ichthyoses with a high mortality rate. In affected infants, mutations occur in the ABCA12 gene. The ABCA12 gene produces the proteins that are essential for the natural development of skin cells. In this disease, disruption in keratinization of epidermis results in the impaired barrier function and susceptibility of the neonate to dehydration and infection. Recent advances in neonatal care and early administration of treatment have increased the chances of child survival. In this article, we introduced a term female neonate with harlequin ichthyosis, born of a 26-year-old mother, significantly recovered by early treatment using an ointment (composed of Eucerin 88 g, sodium chloride 6 g, and urea 6 g).

Key words: harlequin ichthyosis, autosomal recessive congenital ichthyosis, human ABCA12 protein

Please cite this article as:

- Faal Gh, Rabani F, Hosseini M. [A case report of harlequin ichthyosis with a favorable outcome: Early treatment and significant recovery]. *Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences*. 2019; 24(4): 335-341. (Persian)

* Dept. of Pediatric, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

** Dept. of Medical Surgical Nursing, School of Nursing and Midwifery, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran