

Pregledni članek / Review article

OBRAVNAVA NOVOROJENČKA Z DEDNO BULOZNO EPIDERMOLIZO

MANAGEMENT OF A NEWBORN WITH HEREDITARY BULLOUS EPIDERMOLYSIS

I. Hribernik¹, D. Despodovska Pejkov², V. Dragoš³*(1) Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto, Slovenija**(3) Dermatovenerološka klinika, Otroški oddelek, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Bulozna epidermoliza (*epidermolysis bullosa*, EB) je heterogena skupina redkih dednih bolezni kože. Nastane zaradi izredne krhkosti kože in se odraža s pojavom mehurjev po koži, ki nastanejo bodisi spontano ali kot odgovor na manjšo poškodbo. Bolezen je posledica prirojene okvare genov z zapisom za različne beljakovine, ki povezujejo plasti kožnih celic. Poleg mehurjev so za bolezen značilne tudi spremembe na epitelnem sloju drugih organov (oči, prebavila itd.). Klinična slika se navadno (ne pa nujno – odvisno od podtipa EB) pojavi takoj po rojstvu in jo moramo razlikovati od drugih kožnih bolezni, ki se pri novorojenčku prav tako kažejo s pojavom mehurjev in erozij po koži. Ključnega pomena je pravočasno pravilno diagnosticiranje, ki omogoča, da čim prej začnemo z ustrezno nego otrokove kože in s preprečevanjem zapletov.

Trenutno potekajo raziskave na molekularni ravni EB, ki naj bi pripomogle k razvoju novih diagnostičnih preiskav, kot so prenatalni in predimplantacijski testi, prinašajo pa tudi novosti na področju zdravljenja (gensko zdravljenje in t. i. proteinsko zdravljenje).

V prispevku opisujemo bulozno epidermolizo, klasifikacijo bolezni ter njeno diagnosticiranje in zdravljenje v obdobju novorojenčka.

Ključne besede: bulozna epidermoliza, mehurji, novorojenček.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) is a heterogeneous group of rare inherited skin disorders characterized by extreme skin fragility that manifests itself as blister formation either spontaneously or in response to minor mechanical trauma. EB is caused by inborn mutations of genes that code for proteins responsible for the integrity of skin layers. Changes in the epithelial layer of various organs (eyes, gastrointestinal tract, etc.) are also possible. The disease usually presents immediately after birth (depending on the type) and needs to be differentiated from other neonatal skin diseases that manifest as blisters and erosions. Timely diagnosis is essential for the institution of appropriate skin care and prevention of complications.

Current research on the molecular basis of EB will assist in the development of new diagnostic tools, including prenatal and preimplantation testing, and also enable new treatment options (gene and protein-based therapy).

We present a review of EB, classification, diagnosis and management of the disease in the neonatal period.

Keywords: epidermolysis bullosa, blisters, newborn.

UVOD IN OPREDELITEV POJMOV

Bulozna epidermoliza (EB) je heterogena skupina redkih dednih bolezni kože. Nastane zaradi izredne krhkosti kože in se odraža s pojavom mehurjev po koži, ki nastanejo bodisi spontano ali kot odgovor na manjšo poškodbo. Bolezen je posledica prirojene okvare genov z zapisom za različne beljakovine, ki povezujejo plasti kožnih celic.

Mehurji (lat. *bullae*) so pravzaprav nakopičena tekočina v epidermisu ali pod njim, vzroki njihovega nastanka pa so različni. Razvrstimo jih glede na to, v katerih kožnih plasteh se pojavljajo:

- Subepidermalni mehurji nastanejo na meji med dermisom in epidermisom ter imajo relativno debel pokrov, precej odporen na predrtnje. Vsebujejo lahko kri. Subepidermalni mehurji so tipični za EB.
- Subkornealni mehurji nastanejo pod plastjo *stratum corneum* in imajo tanek pokrov.
- Intraepidermalni mehurji nastanejo znotraj epidermisa, imajo tanek pokrov in lažje počijo.
- Histološka umeščenost mehurjev je v pomoč pri diagnosticiranju buloznih bolezni in ugotavljanju diferencialnodiagnostičnih možnosti.

Pojavnost (incidenca) vseh tipov EB 10–40 novorojenčkov na 1.000.000 živorojenih otrok, med posameznimi državami pa obstajajo precejšnje razlike (1).

Na Dermatovenerološki kliniki Ljubljani je bilo leta 2015 registriranih 35 oseb z dedno EB: 22 bolnikov z EB tipa simpleks (en bolnik s podtipom EB tipa simpleks z lisasto pigmentacijo), dva bolnika z junkcijsko EB, 6 bolnikov z dominantno dedno distrofično EB in 4 bolniki z recesivno dedno distrofično EB.

Klinična slika EB glede na tip bolezni zavzema različne oblike: od blage oblike bolezni z manjšimi mehurji po rokah in nogah do težke EB z diseminiranimi mehurji po celem telesu. Na mestu mehurjev lahko nastanejo erozije, ki se celijo zelo počasi in lahko povzročajo okužbe kože ter nastanek brazgotin in kontraktur sklepov. Smrt zaradi sepse, ledvične odpovedi in zapore zgornjih dihalnih poti lahko nastopi že v obdobju dojenčka ali v zgodnjem otroštvu, lahko pa šele v odrasli dobi kot posledica ploščatoceličnega karcinoma, ki je vzrok smrti pri približno 80 % bolnikov z EB (2).

KLASIFIKACIJA

Glede na fenotip, način dedovanja in genotip opisujejo več kot 30 podtipov EB (3) Glavni tipi EB so:

1. Epidermolitična EB (*epidermolysis bullosa simplex*, EBS) (intraepidermalni razcep – keratin)

EB tipa simpleks je najbolj blago izražena oblika bolezni. Mehurji nastanejo na mestih drgnjenja ali mehanskega pritiska. Lahko se pojavljajo le po dlaneh in podplatih ali pa tudi drugje po telesu. Bolezen se lahko pokaže v prvih dneh po rojstvu ali kasneje v prvem letu življenja, ko se otrok začne plaziti in hoditi. Mehurji se hitro celijo in ne zapuščajo brazgotin. V večini se deduje avtosomno dominantno, čeprav obstajajo tudi primeri recesivne oblike EBS. Poseben redek podtip EBS je EBS z lisasto hiperpigmentacijo (angl. *EBS with mottled pigmentation*), za katero so značilni mehurji brez brazgotinjenja, ki se pojavijo takoj po rojstvu, in napredujoča retikularna hiperpigmentacija, ki nastane šele kasneje v zgodnjem otroškem obdobju (4,5,6).

2. Lucidolitična EB (*junkcijska bulozna epidermoliza*, JEB) (razcep v bazalni membrani – laminin)

JEB je podobna EBS. Mehurji se pojavljajo predvsem na mestih pritiska, lahko tudi spontano, in so napolnjeni z bistro ali s hemoragično vsebino. Celjenje traja dlje kot pri EBS, mehurji pa zapuščajo nežne brazgotine. Z leti se pogosto pojavijo tudi spremembe na nohtih, laseh in zobeh.

3. Dermolitična EB (*distrofična bulozna epidermoliza*, DEB) (subepidermalni razcep – kolagen)

DEB lahko razvrstimo na avtosomno recesivno obliko bolezni s hujšo prizadetostjo in blažjo avtosomno dominantno obliko bolezni. Mehurji po koži in sluznicah so prisotni že ob rojstvu ali pa se pojavijo kmalu po rojstvu. Koža je lahko prizadeta v celoti ali le na določenih predelih. Mehurji so izpolnjeni z bistro ali s hemoragično vsebino, hitro počijo in se izredno počasi celijo. Zapuščajo brazgotine, ki povzročajo zraščanje prstov in otrdelost sklepov ter vodijo v invalidnost. Razvijejo se zožji-

Tabela 1. Klasifikacija bulozne epidermolize.

Table 1. Classification of epidermolysis bullosa.

Tip EB	Podtip EB	Način dedovanja	Tarčna beljakovina
EBS	EBS, lokalizirana	AD	K (kolagen) 5, K14
	EBS tipa Dowling-Meara	AD	K5, K14
	EBS, druge generalizirane	AD	K5, K14
	EBSz lisasto pigmentacijo	AD	K5, K14
	EBS z mišično distrofijo	AR	Plektin
JEB	EBS z atrezijo pilorusa	AR	Plektin, $\alpha 6\beta 4$ integrin
	JEB tipa Herlitz	AR	laminin-332
	JEB tipa non-Herlitz, generalizirana	AR	laminin-332, kolagen tipa XVII
	JEB tipa non-Herlitz, lokalizirana	AR	kolagen tipa XVII
DEB	JEB z atrezijo pilorusa	AR	$\alpha 6\beta 4$ integrin
	DEB, dominantna, generalizirana	AD	kolagen tipa VII
	DEB, dominantna, lokalizirana	AD	kolagen tipa VII
	DEB, recesivna, huda generalizirana	AR	kolagen tipa VII
	DEB, recesivna, druge generalizirane	AR	kolagen tipa VII
Kindlerjev sindrom		AR	kindlin-1

tve v zgornjem delu prebavil, nohti odpadejo, lasje pa so razredčeni. Zaradi izgube železa s krvjo preko ran, kroničnega vnetja ter malabsorpcije železa in drugih (mikro)hranil se razvije anemija z zaostankom v rasti in razvoju. S starostjo se na predelih kroničnih ran lahko razvije kožni rak.

4. Kindlerjev sindrom povzroča mutacija gena za kindlin-1 in se kaže z nastankom mehurjev (več ravni razcepa) po rojstvu ter s kasnejšim razvojem fotosenzitivnosti in poikiloderme

Za bolezen so poleg tipičnih mehurjev ter erozij kože in sluznic na mestih neznatnih mehanskih poškodb značilni tudi drugi znaki, npr. prisotnost ali odsotnost brazgotinjenja, distrofija nohtov, milije in prekomerno tvorjenje granulacijskega tkiva, kipa se pojavijo šele nekaj mesecev ali let po rojstvu in prav tako niso v pomoč pri kliničnem diagnosticiranju v novorojenčkovem obdobju (7).

Rane na koži so ob tem tudi vstopno mesto za mikroorganizme, ki lahko pri novorojenčku povzročijo težko potekajočo in celo smrtno sepsa.

DIAGNOSTICIRANJE

Pri diagnosticiranju je pomembna starost ob pojavu znakov bolezni, umeščenost mehurjev, velikost in tip mehurjev ter stopnja poškodbe, ki sproži tvorbo mehurjev. Ob mehurjih so za posamezne podtipe bolezni značilne spremembe na nohtih, laseh, zobovju in sluznicah (ustna votlina, dihala, genitourinarni trakt, nazofarinks, roženica), ki pa se pojavijo kasneje.

Za dokončno opredelitev tipa EB je potrebna biopsija kože. Najprimernejše mesto za odvzem vzorca je področje zdrave kože ob robu nedavno nastalega mehurja. Ob odsotnosti svežih mehurjev nežno podrgnemo področje zdrave kože, da povzročimo na-



Slika 1. Novorojenček z bulozno epidermolizo.

Figure 1. A newborn with epidermolysis bullosa.

stanek razcepa. Na področju svežih spontanah ali induciranih mehurjev je vzrok za odvzem vzorca kože odsotnost sprememb strukturnih beljakovin zaradi rane ali procesa celjenja (3,6). S svetlobnim mikroskopiranjem lahko diagnosticiranje ciljano usmerimo v smer EB, vendar ravni razcepa večinoma ne uspemo prikazati. Natančno opredelitev omogočata elektronsko mikroskopiranje in imunofluorescenčna preiskava s pomočjo protiteles proti antigenom v koži (6).

Po opredelitvi tipa bolezni je v veliko pomoč genetska analiza, s katero iščemo znane mutacije. Ob pozitivni družinski anamnezi za EB je ob znani genetski mutaciji mogoče prenatalno diagnosticiranje z biopsijo horionskih resic ali s predimplantacijskimi genetskimi preiskavami (8).

OSKRBA IN NEGA NOVOROJENČKA Z BULOZNO EPIDERMOLIZO

Obravnavo novorojenčka z dedno EB zaradi redkosti bolezni in specifičnosti oskrbe sodi v terciarno ustanovo, kjer sta na voljo osebje s posebnimi znanji in ustrezna oprema za nego (9).

Klinična slika EB je ob rojstvu lahko zavajajoča, saj odsotnost obsežnih kožnih sprememb še ne pomeni, da gre za blago obliko bolezni. Če so ob rojstvu vidni mehurji in erozije po koži, moramo z novorojenčkom ravnati po načelih, ki veljajo za otroka z zelo občutljivo kožo. Izogibati se moramo strižnim silam na kožo, ki povzročijo dodatne spremembe. Z aspiriranjem ust in žrela lahko povzročimo hude spremembe na sluznici, s sponko za prekinjanje popkovnice pa lahko poškodujemo okolno kožo, zato jo zamenjamo z ligaturo. Novorojenčku ne namestimo motrakov ali nalepk za identifikacijo.

Namestitev, dvigovanje, prenašanje

Novorojenček naj leži v navadni posteljici. Namestitev v inkubatorju je primerna le za nedonošenčke,

ki sicer ne bi zmogli vzdrževati telesne temperature, saj toplo in vlažno okolje še dodatno sproži nastajanje novih mehurjev.

Otroka negujemo na mehki podlagi. Po potrebi med nego uporabljamo rokavice, na katere naneseemo mastno mazilo ali lubrikant. Če želimo otroka dvigniti od podlage, uporabimo tehniko obračanja in dviga (angl. *rolland lift*): otroka nežno obrnemo na bok, pod glavo in zadnjico položimo roke, ga zasukamo nazaj na hrbet in dvignemo.

Kopanje, oblačenje

Kopanje do zacelitve ran, ki so nastale intrauterino ali ob rojstvu, ni priporočljivo, saj lahko med kopanjem povzročimo dodatne poškodbe ob trenju gole kože. Na voljo so specifične obloge za rane s čistilnim sredstvom, ki hkrati pospešujejo celjenje ran in so primerne za uporabo, ko kopanje ni priporočljivo ali ga otrok zavrača. Tudi sicer obloge med kopanjem po možnosti pustimo na mestu in jih odstranimo šele po kopanju.

Otroka ne puščamo golega, ker z drgnjenjem kože udov nastajajo novi mehurji in erozije. Po nanosu oblog ga oblečemo v mehka oblačila, ki se zapirajo na sprednji strani. Obleke obrnemo z notranjo stranjo navzven, s čimer preprečimo poškodbe zaradi šivov in všitih etiket.

Oskrba mehurjev in ran

Mehurji na koži niso samoomejujoči: če jih ne predremo, se namreč širijo. Mehur predremo s hipodermalno iglo na njegovi najnižji točki, pred predrtjem pa z mehko gazo s strani pritisnemo na mehur, s čimer povečamo tenzijo. Z iglo nato prebodemo skozi mehur tako, da ustvarimo vstopno in izstopno vbodno mesto. Nato iglo odstranimo in nežno pritisnemo na mehur z gazo, da iztisnemo tekočino. Če kožni pokrov ostane na mehurju, mesta ni potrebno poviti.

Odpрте rane moramo pokriti z atravmatskimi polimernimi membranskimi oblogami (hidrokoloïdnimi oblogami). Primarno oblogo zaščitimo s sekundarno oblogo. Obloge zamenjamo, ko izloček iz rane predre material. Prste na rokah in nogah prevezujemo posamično, s čimer se izognemo zlepljenju; priporočljive so lipokoloidne ali hidrofilne enostranske mehke silikonske obloge. Preveze zaščitimo z medsebojnim zlepljenjem obeh koncev med seboj in jih nikoli ne lepimo na kožo. Odstranjujemo jih previdno s posebnimi, za to namenjenimi odstranjevalci ali z mastno vlažilno kremo. Vse preveze vedno odstranjujemo in menjamo posamično (po en ud naenkrat), da se izognemo trenju kože ob kožo.

Kljub ustreznemu ukrepanju pogosto pride do okužb kože in poselitve poškodovanih mest z bakterijami, ki povzročajo razvoj kroničnih ran. Za preprečevanje ali zmanjšanje poselitve z bakterijami so učinkoviti topikalni protimikrobni pripravki.

Previjanje

Področje pod plenico čistimo z mešanico tekočega in belega mehkega parafina (1:1) ali z vlažilnim mazilom in mehko gazo. Nato na kožo naneseemo vlažilno mazilo ali t. i. barierno kremo. Odpрте rane pokrijemo z gazo, impregnirano s hidrogelom, ki jo zamenjamo ob vsakem previjanju. Plenice na notranji strani obložimo z mehko podlogo, s čimer preprečimo trenje kože ob robovih.

Hranjenje

Hranjenje lahko v večini primerov poteka preko ust, tudi ob prisotnosti številnih spremembna ustni sluznici. Pomagamo si s posebnim daljšim cucljem s primerno odprtino, ki omogoča lažje sesanje. Nanj kot topikalni anestetik naneseemo dentalni gel; če uporaba gela ni nujna, cuclj navlažimo s hladno prekuhano vodo, s čimer zmanjšamo trenje s sluznico. Možno je tudi dojenje: na bradavice naneseemo dentalni gel in otrokov obraz zaščitimo z vlažilnim

mazilom, s čimer preprečimo poškodbe kože zaradi trenja. Ustnice vedno zaščitimo z vazelinom.

Hranjenju preko nazogastrične sonde se izogibamo, saj poškoduje kožo na mestu pričvrstitve in pogosto tudi sluznico požiralnika ter vodi v nastanek striktur. Če je uporaba nazogastrične sonde neizogibna, uporabimo sondo za dolgotrajno uporabo, ki jo pričvrstimo s silikonskim trakom.

Žilni pristop, odvzem krvi

Nastavljanje žilnega pristopa je smiselno le ob potrebi po zdravljenju z intravenskimi tekočinami ali pri zdravljenju sepse, saj postopek nastavljanja in pričvrstitve kanala povzroča dodatne poškodbe kože. Kože pri čiščenju ne drgnemo, ne uporabljamo Esmarchove preveze in kože ne raztegujemo. Na mestih prijema ud zaščitimo z mehko gazo. Kanilo pričvrstimo s silikonskim trakom. Odvzeme krvi opravimo z venepunkcijo in ne z zbadanjem v peto (tudi ob neonatalnih presejalnih testih).

Analgezija

Bulozna epidermoliza je bolezen, ki povzroča kronične bolečine, zato je nujna ustrezna redna analgezija z dodatnimi odmerki analgetikov pred bolečimi posegi in ob poslabšanjih bolezni. Navadno je učinkovita kombinacija paracetamola in morfina; alternativna izbira so opiodi. Dokazano ugoden učinek pri lajšanju akutne bolečine pri novorojenčkih ima tudi raztopina saharoze, prav tako lahko bolečine zmanjšuje tudi hranjenje otroka med nego.

SODOBNI TERAPEVTSKI PRISTOPI

Specifičnega zdravljenja EB zaenkrat ne poznamo. Trenutno potekajo raziskave predvsem pri bolnikih z recisivno DEB, ki povzroča najhujšo invalidnost. Terapevtske možnosti se ponujajo na več ravneh: gensko zdravljenje, celično zdravljenje (s fibrobla-

sti), presaditev krvotvornih matičnih celic in t. i. proteinska terapija (10).

Ker gre pri EB za pomanjkanje izražanja specifičnih beljakovin, bi integriteto kože lahko povečali z nadomeščanjem same beljakovine (t.i. proteinska terapija). V nasprotju z večino ostalih kolagenov, ki po intravenskem vbrizganju aktivirajo trombocite in koagulacijsko kaskado, kolagen tipa VII ne povzroča tovrstnih reakcij (13). Woodley in sodelavci opisujejo primer uspešnega intravenskega prenosa rekombinantnega kolagena tipa VII na področja ranjene kože pri bolnikih z recesivno DEB (11). V nedavno objavljenem prispevku poročajo o ugodnem učinku lokalnega zdravljenja s prečiščenim kolagenom tipa I v smislu pospešenega celjenja kroničnih ran pri bolnikih z recesivno DEB (12).

Izražanje kolagena tipa VII v prejemnikovi koži prav tako poveča celično zdravljenje z intradermalnim vbrizganjem alogenih zdravih fibroblastov (13). O izboljšanju klinične slike poročajo tudi po intravenskem vbrizganju tovrstnih celic (14).

Poskusi zdravljenja recesivne DEB z alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic so pokazali izboljšanje integritete kože in sluznic, povečano odlaganje kolagena tipa VII na dermo-epidermalni meji in prisotnost darovalčevih celic v koži bolnikov (15).

Zdravljenje osnovnega vzroka bolezni je gensko zdravljenje s presaditvijo avtograftov z *ex vivo* gensko popravljenimi lastnimi keratinociti in fibroblasti (16). Izsledki raziskav kažejo povečano izražanje kolagena tipa VII in s tem tudi povečano integriteto kože.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA BULOZNE DERMATOZE PRI NOVO- ROJENČKU

Postavitev pravilne diagnoze ob splošni klinični sliki mehurjev in erozij po novorojenčkovi koži ni ve-

dno enostavna. Poznih pridruženih znakov bolezni namreč v tem obdobju še ni, pogoste pa so superinfekcije kožnih sprememb. V diferencialni diagnozi moramo zato pomisliti na številne pridobljene bolezni (tj. infekcijske in imunske bolezni, poškodbe) in dedne kožne bolezni, med katere sodijo (17):

- travmatski mehurji, ki so posledica sesanja *in utero*;
- bulozni impetigo;
- stafilokokni eksfoliativni dermatitis;
- neonatalna okužba z virusom herpes simpleks;
- intrauterina okužba z virusom varicella-zoster;
- glivične okužbe (*Aspergillus*);
- *ecthyma gangrenosum* (*Pseudomonas aeruginosa*);
- bulozna kongenitalna ihtioziformna eritroderma;
- inkontinenca pigmenta (Bloch-Sulzbergerjev sindrom);
- aplazija kože;
- žariščna kožna hipoplazija (Goltzev sindrom);
- kongenitalna eritropoetična porfirija (Guntherjeva bolezen);
- neonatalni eritematozni lupus;
- pemfigus.

ZAKLJUČEK

Dedna EB je heterogena skupina redkih dednih bolezni kože z značilnim pojavljanjem mehurjev po koži in sluznicah, ki nastanejo bodisi spontano ali kot odgovor na manjšo poškodbo. Podtipi bolezni se razlikujejo glede na genetiko, raven razcepa kože in izražanje bolezni.

Specifičnega zdravljenja zaenkrat ni, čeprav raziskave o možnostih zdravljenja z genskim zdravljenjem in t. i. proteinsko terapijo že potekajo. Z ustrezno nego kože in oblogami preprečujemo in zdravimo kronične rane, preprečujemo in zdravimo okužbe, zmanjšujemo bolečine in preprečujemo tudi pozne posledice bolezni (invalidnost, kožni rak). Rane in kronično vnetje povzročajo izgubo

in slabšo absorpcijo številnih hranil, ki jih moramo zato ustrezno nadomeščati. Bolezenske spremembe ugotavljamo tudi na nohtih, laseh, zobeh in sluznicah ter potrebujejo obravnavo pri ustreznih specialistih.

Ker je EB, ki ne prizadane samo kože, moramo v obravnavo čim prej vključiti strokovnjake različnih področij: v začetku z dermatologom sodeluje neonatolog, kasneje pa se v obravnavo vključujejo hematolog, gastroenterolog, kirurg plastik, stomatolog, okulist, infektolog, specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine ter nenazadnje tudi psiholog.

LITERATURA

1. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, eds. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1999.
2. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2008; 152: 276-80.
3. Cepeda-Valdés R, Pohla-Gubo G, Borbolla-Escoboza JR, Barboza-Quintana O, Ancer-Rodríguez J, Hintner H et al. Immunofluorescence mapping for diagnosis of congenital epidermolysis bullosa. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101: 673-82.
4. Bergant Suhodolčan A, Dragoš V. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: the first Slovenian case. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2014; 23: 33-4.
5. Gonzalez ME. Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 32-9.
6. Lewis IC, Steven EM, Farquhar JW. Epidermolysis Bullosa in the Newborn. *Archives of Disease in Childhood*. 1955; 30: 277-84.
7. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:12.
8. Fassihi H, McGrath JA. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010; 28: 231-7.
9. Denyer J. Management of the infant with epidermolysis bullosa. *Journal of Neonatal Nursing*. 2009; 6: 185-8.
10. Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Review of Disease Pathogenesis and Update on Future Therapies. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2015; 8: 41-6.
11. Gorell ES, Leung TH, Khuu P, Lane AT. Purified type I collagen wound matrix improves chronic wound healing in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: 220-5.
12. Woodley DT, Wang X, Amir M, Hwang B, Remington J, Hou Y et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1910-3.
13. Wong T, Gammon L, Liu L, Mellerio JE, Dopping-Hepenstal PJ, Pacy J et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 2179-89.
14. Woodley DT, Remington J, Huang Y, Hou Y, Li W, Keene DR et al. Intravenously injected human fibroblasts home to skin wounds, deliver type VII collagen, and promote wound healing. *Mol Ther*. 2007; 15: 628-35.
15. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010; 363: 629-39. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010; 363: 1383.
16. Woodley DT, Chen M. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Advances in the Laboratory Leading to New Therapies. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 1705-7.

17. Nischler E, Klausegger A, Hüttner C, Pohla-Gubo G, Diem A, Bauer JW et al. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions. Dermatol Res Pract. 2009; 320403.

Kontaktna oseba / Contact person:

prim. Vlasta Dragoš, dr. med.
Dermatovenerološka klinika, Otroški oddelek
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana
Slovenija
Email: vlasta.dragos@kclj.si

Prispelo/Received: 18. 9. 2105**Sprejeto/Accepted: 20. 10. 2015**