

โรคตุ่มน้ำพองและแผลถลอกในทารกแรกเกิด

(Blisters and Erosions in the Neonate)

การทบทวนวรรณกรรม

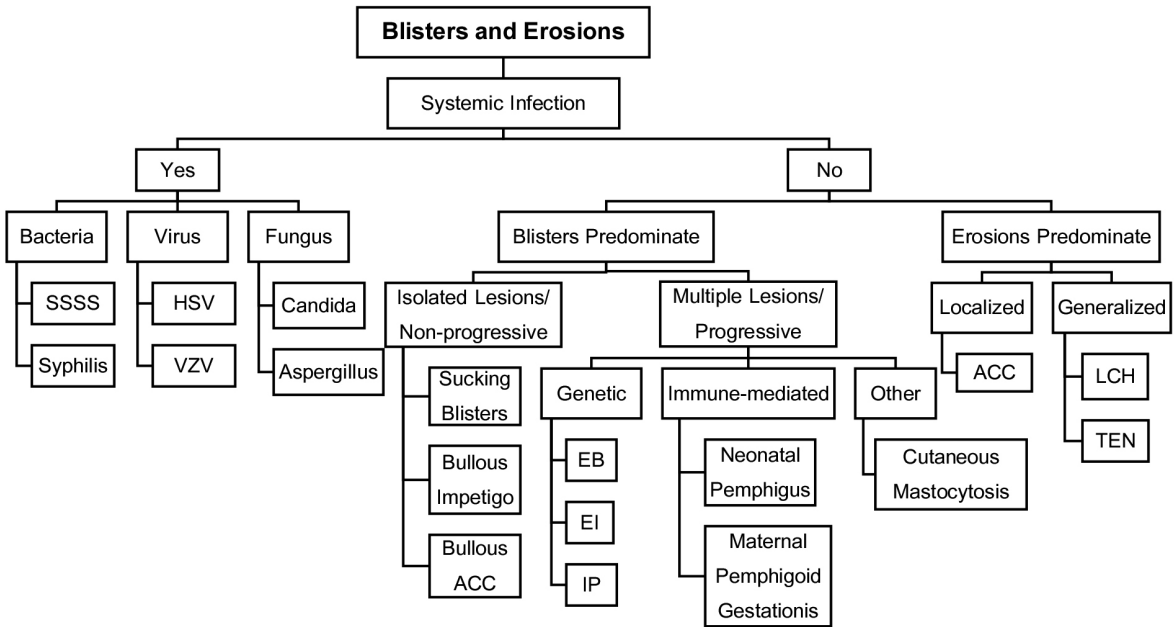
บทนำ

โรคตุ่มน้ำพอง (vesiculobullous) และแผลถลอก (erosion) ในทารกแรกเกิดเป็นภาวะที่พบได้บ่อย สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากการติดเชื้อและจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น โรคของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune) และโรคทางพันธุกรรม โดยประวัติผู้ป่วย, ประวัติครอบครัว และการตรวจร่างกายเพื่อประเมินลักษณะของรอยโรคว่าตุ่มน้ำมีผนังบาง (flaccid) หรือผนังตึง (tense), ตำแหน่งของรอยโรค, การพบรอยโรคบริเวณเยื่อ (mucosa) และการดำเนินโรค ล้วนเป็นส่วนสำคัญต่อการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งจะนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติม, การวินิจฉัย และการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป แนวทางการจำแนกสาเหตุของรอยโรคดังแสดงในรูปที่ 1

บทความนี้จะกล่าวถึงโรคตุ่มน้ำพองและแผลถลอกในทารกแรกเกิดที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรม ซึ่งแม้จะพบได้ไม่บ่อยนักแต่ก็มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ เนื่องจากกลุ่มโรคเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาเบื้องต้นอย่างทันที่ และอาจพบความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย การตรวจเพิ่มเติมที่จำเป็นและการดูแลรักษาเบื้องต้นที่เหมาะสมจะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งจะส่งผลให้การรักษาในลำดับต่อไปได้ผลดีที่สุด

1. Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) เป็นโรคตุ่มน้ำที่จัดอยู่ในกลุ่ม mechanobullous disorder กล่าวคือผิวหนังของผู้ป่วยเปราะบาง (skin fragility) จึงเกิดรอยโรคตุ่มน้ำพองและแผลถลอกตามหลังการเสียดสีหรือการกระทบกระแทกบริเวณผิวหนังได้ง่าย สามารถแบ่งชนิดของ EB ตามความลึกของชั้นผิวหนังที่แยกตัวออกเป็น 4 ชนิด ได้แก่ EB simplex (EBS), junctional EB (JEB), dystrophic EB (DEB) และ Kindler EB (KEB)²



รูปที่ 1 แนวทางในการจำแนกสาเหตุของรอยโรคตุ่มน้ำและแผลถลอกในทารกแรกเกิด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1) ACC, aplasia cutis congenita; EB, epidermolysis bullosa; EI, epidermolytic ichthyosis; HSV, Herpes simplex virus; IP, incontinentia pigmenti; LCH, Langerhans cell histiocytosis; SSSS, Staphylococcal scalded skin syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; VZV, Varicella zoster virus

ระบาดวิทยา

พบได้น้อย อุบัติการณ์ประมาณ 11-20 คนต่อของทารกเกิดมีชีพ 1 ล้านคน³

พยาธิกำเนิด

EB เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของโปรตีนที่ทำหน้าที่ยึดระหว่างผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และชั้นหนังแท้ (dermis) บริเวณรอยต่อของผิวหนัง (dermo-epidermal junction) โดยบริเวณเยื่อฐาน (basement membrane) ของชั้นหนังกำพร้าจะประกอบไปด้วย 2 ชั้นย่อย ได้แก่ ชั้น lamina lucida ซึ่งเห็นเป็นชั้นที่โปร่งใสจากการดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) และชั้น lamina densa ซึ่งเห็นเป็นชั้นที่มีอิเล็กตรอนอยู่หนาแน่น การที่มีพยาธิสภาพของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในการยึดเกาะระหว่างผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้บริเวณเยื่อฐานนี้ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการแยกตัวของผิวหนังชั้น โดย EBS เป็นการแยกตัวภายในชั้นหนังกำพร้าบริเวณ basal layer ของเซลล์ keratinocytes ส่วน JEB เกิดจากการแยกตัวในชั้นเยื่อฐาน โดยเฉพาะชั้น lamina lucida ส่วน DEB เกิดจากการแยกตัวได้ต่อ lamina densa บริเวณส่วนบนผิวหนังชั้นหนังแท้ (upper papillary dermis) และ Kindler EB เป็นการแยกตัวของผิวหนังในหลาย ๆ ชั้น ปัจจุบันพบว่า มียีนที่เป็นสาเหตุทั้งหมด 20 ยีน ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ทั้งแบบ autosomal dominant (AD) และ autosomal recessive (AR) ซึ่งสามารถนำไปสู่การแยกตัวของชั้นผิวหนังที่มีความลึกต่างกันและมีอาการแสดงที่แตกต่างกัน⁴ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดของโรค EB และความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

ชั้นของผิวหนังที่มีการแยกตัว	ชนิดของโรค	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	ยีนที่ผิดปกติ	โปรตีนที่ผิดปกติ
Intraepidermal	EB simplex	AD AR	<i>KRT5, KRT14</i> <i>PLEC</i> <i>KLHL24</i> <i>KRT5, KRT14</i> <i>DST</i> <i>EXPH5</i> <i>PLEC</i> <i>CD151</i>	Keratin 5, Keratin 14 Plectin Kelch-like member 24 Keratin 5, Keratin 14 Bullous pemphigoid antigen 230 (BP230) Exophilin-5 Plectin CD151 antigen
Junctional	Junctional EB	AR	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>COL17A1</i> <i>ITGA6, ITGB4</i> <i>ITGA3</i>	Laminin 332 Type XVII collagen Integrin $\alpha6\beta4$ Integrin $\alpha3$ subunit
Dermal	Dystrophic EB	AD AR	<i>COL7A1</i> <i>COL7A1</i>	Type VII collagen Type VII collagen
Mixed	Kindler EB	AR	<i>FERMT1</i>	Fermitin family homolog 1

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; *DST*, dystonin; EB, epidermolysis bullosa

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางผิวหนังลักษณะเป็นตุ่มน้ำพองและแผลถลอก สามารถปรากฏรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด, วัยทารก (early infancy) หรือภายหลังได้ โดยมักพบรอยโรคบริเวณที่มีการเสียดสีของผิวหนัง เช่น มือ, เท้า, เข่า, ก้น และบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อมในเด็กเล็ก ความรุนแรงของโรคขึ้นอยู่กับชนิดของ EB ซึ่งจะมีการกระจายตัวและความลึกของรอยโรคที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ EB บางชนิดยังสามารถพบรอยโรคบริเวณเยื่อหู และความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกายได้ โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1.1 EB simplex

EBS เป็น EB ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด สามารถแบ่งออกเป็นชนิดย่อยได้ 14 ชนิด โดยชนิดย่อยที่พบได้บ่อยมักเกิดจากความผิดปกติของยีน *KRT5* และ *KRT14* มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD ความรุนแรงของโรคมีได้

ตั้งแต่การมีตุ่มน้ำเฉพาะที่เพียงเล็กน้อย เช่น บริเวณเท้าที่มีการเสียดสี เรียกว่า localized EBS การมีรอยโรคกระจายทั่วตัวแต่ไม่มีความผิดปกติของระบบอื่น ๆ (extracutaneous involvement) ที่เรียกว่า intermediate EBS ไปจนถึงการมีรอยโรคกระจายทั่วตัวลักษณะเป็น herpetiform blisters ร่วมกับมีรอยโรคบริเวณเยื่อในช่องปาก ที่เรียกว่า severe EBS ในบางรายสามารถพบความผิดปกติอื่น ๆ ของผิวหนัง เช่น ความผิดปกติของสีผิว (mottled or reticulate macular pigmentation, hypopigmentation, hyperpigmentation), ฝ่ามือฝ่าเท้าหนา (palmoplantar keratoderma), ความผิดปกติของผม (alopecia) และเล็บผิดปกติ (nail dystrophy) ร่วมด้วยได้ นอกจากนี้ยังมีอีกหลายชนิดย่อยที่สามารถพบความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย เช่น pyloric atresia, cardiomyopathy และ nephropathy ซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วยได้^{2,5}

1.2 Junctional EB

JEB เป็นชนิดของ EB ที่พบได้น้อยกว่า EBS และ DEB สามารถแบ่งออกเป็น 9 ชนิดย่อย ส่วนมากเกิดจากความผิดปกติของโปรตีน laminin 332 ที่ควบคุมโดยยีน *LAMA3*, *LAMB3* และ *LAMC2* โดยถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR ชนิดย่อยของ JEB ที่มีความรุนแรงมากที่สุด คือ severe JEB ซึ่งมีรอยโรคกระจายทั่วตัว รวมทั้งบริเวณเยื่อหรือที่เดิมเรียกว่า JEB generalized severe (Herlitz JEB) ผู้ป่วยส่วนมากมักพบรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด โดยเฉพาะ severe JEB จะมีอาการรุนแรงและมักเสียชีวิตภายในอายุ 6-24 เดือน อาการแสดงที่ค่อนข้างจำเพาะ คือ การพบแผลถลอกเป็นบริเวณกว้าง และมีการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นใหม่เรียกว่า granulation tissue บริเวณรอบปาก, จมูก และก้น (periorificial areas) รวมทั้งบริเวณโคนเล็บ (nail folds) ร่วมกับมีความผิดปกติของตา, ทางเดินหายใจ (tracheo-laryngeal), ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ ส่วนชนิดย่อย intermediate JEB หรือเดิมเรียกว่า JEB generalized intermediate (non-Herlitz JEB) มักมีความรุนแรงน้อยกว่า แม้จะพบความผิดปกติของเยื่อร่วมด้วยได้เช่นกัน^{4,5}

1.3 Dystrophic EB

DEB เป็นชนิดของ EB ที่พบได้บ่อยรองจาก EBS สามารถแบ่งออกเป็นชนิดย่อยได้ 11 ชนิด เกิดจากความผิดปกติของยีน *COL7A1* โดยถ่ายทอดทางพันธุกรรมทั้งแบบ AD และ AR จึงสามารถแบ่งชนิดย่อยของ DEB ออกตามการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ dominant DEB (DDEB) และ recessive DEB (RDEB) โดย DDEB มักมีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่า, พบได้บ่อยกว่า และมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า RDEB ผู้ป่วย DDEB มักมีรอยโรคเกิดขึ้นบริเวณที่ถูกกระทบกระแทก โดยเมื่อหายมักทิ้งรอยแผลเป็น (scarring), มีการก่อตัวขึ้นของ milia (milia formation) และมีการหายไปของเล็บ อย่างไรก็ตาม milia ไม่ได้จำเพาะกับ DEB เท่านั้น อาจเกิดขึ้นได้กับ EB ชนิดใดก็ตามที่มี keratin ติดอยู่ในชั้นผิวหนัง นอกจากนี้ยังสามารถพบการตีบของหลอดอาหาร (esophageal stenosis) ใน DDEB ได้ อีกด้วย ส่วนผู้ป่วย RDEB มักมีอาการรุนแรง โดยเฉพาะชนิด severe RDEB ซึ่งเป็นชนิดย่อยของ DEB ที่รุนแรงที่สุด โดยผู้ป่วยจะมีตุ่มน้ำและแผลถลอกทั่วตัวตั้งแต่แรกเกิด ทำให้เกิดรอยแผลเป็น การก่อตัวขึ้นของ milia เล็บผิดปกติ การติดของนิ้วมือนิ้วเท้า (pseudosyndactyly) เกิดเป็น mitten deformities และการติดของข้อ (joint contractures) ทั้งยังมีรอยโรคบริเวณเยื่อช่องปาก, เยื่อบุตา, หลอดอาหาร และบริเวณก้น (anal canal) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมี

การเสียเลือดเรื้อรัง (chronic blood loss), การติดเชื้อ และรับประทานอาหารได้น้อย จึงทำให้ผู้ป่วยมักมีภาวะเลือดจาง (anemia), การเจริญเติบโตล่าช้า (failure to thrive), พัฒนาการช้า (delayed development), พัฒนาการทางเพศช้า (delayed puberty) และภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ร่วมด้วย เมื่อติดตามไปสามารถพบมะเร็งผิวหนัง (squamous cell carcinoma, SCC) ตรงบริเวณที่ผิวหนังเกิดรอยแผลเป็นบ่อย ๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเสียชีวิตก่อนอายุ 30 ปี อย่างไรก็ตามก็ยังมีชนิดย่อยของ DEB อีกหลายชนิด บางชนิดสามารถดีขึ้นและหายภายในอายุ 6-24 เดือน เรียกว่า DEB self-improving⁵

1.4 Kindler EB

KEB หรือเดิมเรียกว่า Kindler syndrome เป็นชนิดของ EB ที่พบได้น้อยที่สุด ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยทั่วโลกทั้งสิ้นประมาณ 250 ราย เกิดจากความผิดปกติของยีน *FERMT1* ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR โดยอาการแสดงของผู้ป่วยอาจคล้าย EB ชนิดอื่น ๆ ที่มีความรุนแรง แต่สามารถวินิจฉัยแยกจาก EB ทั้ง 3 ชนิดดังกล่าวข้างต้นได้จากการพบว่า มีการแยกของผิวหนังชั้นในหลาย ๆ ชั้น ทั้ง intraepidermal, junctional และ dermal (sublamina densa) นอกจากนี้ยังมักพบรอยโรคลักษณะ poikiloderma ซึ่งประกอบด้วย hyperpigmentation หรือ hypopigmentation, telangiectasias และการยุบตัวของผิวหนัง (skin atrophy) ร่วมกับผื่นแพ้แสง (photosensitivity) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย เช่น แผลถลอกบริเวณเหงือก (gum erosions), ความผิดปกติของตา, ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ อีกทั้งยังมีโอกาสเกิด SCC ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วย DEB⁵

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางคลินิก, ประวัติครอบครัว, ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ, การตรวจชิ้นเนื้อโดยวิธีพิเศษ เช่น transmission electron microscopy (TEM) และ immunofluorescence antigen mapping (IAM) เพื่อดูการแยกของชั้นผิวหนัง อย่างไรก็ตามปัจจุบันนิยมการส่งตรวจสารพันธุกรรม (DNA mutation analysis) เพื่อหาฮีนที่ผิดปกติ²

การวินิจฉัยแยกโรค ควรแยกจากโรคที่มีตุ่มน้ำหรือแผลถลอกในทารกอื่น ๆ เช่น SSSS, bullous impetigo, congenital HSV, epidermolytic ichthyosis, neonatal pemphigus และ aplasia cutis congenita ดังที่กล่าวข้างต้น โดยมีรายงานการพบร่วมกันของ EB และ ACC ด้วยเช่นกัน⁶

การดูแลรักษา

ปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ป่วย EB อาศัยการรักษาประคับประคองตามอาการเป็นหลัก ในบางรายอาจต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความผิดปกติได้หลายระบบดังกล่าว โดยทั่วไปการดูแลรักษาประกอบด้วย การดูแลผิวหนัง, การรักษาแผลเรื้อรัง, การป้องกันการเกิดรอยโรคขึ้นใหม่และการเกิดภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งการตรวจติดตามอาการแสดงทางผิวหนังเพื่อวินิจฉัย SCC ให้ได้โดยเร็ว การดูแลผิวหนัง และการดูแลเพื่อประคับประคองตามอาการประกอบด้วยรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. การป้องกันการเกิดตุ่มน้ำพองและแผลถลอก

ควรหลีกเลี่ยงการเสียดสีหรือการกระทบกระแทกของผิวหนัง โดยในทารกแรกเกิดต้องระมัดระวังสิ่งต่าง ๆ ที่อาจเสียดสีและทำให้เกิดแผลถลอกได้ เช่น ที่ผูกสายสะดือ (cord clamps), ป้ายผูกข้อมือผู้ป่วย และการทำหัตถการ เช่น เจาะเลือดบริเวณสันเท้า นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใส่เสื้อผ้าที่มีผิวสัมผัสนุ่ม ไม่รัดแน่นจนเกินไป กลับตะเข็บของเสื้อผ้าออกด้านนอกเพื่อลดการเสียดสีที่จะทำให้เกิดรอยโรคขึ้น และหลีกเลี่ยงการอยู่ในตู้อบ (incubator) เนื่องจากอุณหภูมิที่สูงและความชื้นที่มากจนเกินไป อาจทำให้เกิดรอยโรคขึ้นได้เช่นกัน สำหรับเด็กโตและผู้ใหญ่ แนะนำเรื่องการเลือกรองเท้าที่นุ่ม ขนาดไม่คับหรือหลวมจนเกินไป และอาจเสริมอุปกรณ์เพื่อลดการเสียดสีของรองเท้าเพิ่มเติม²

2. การดูแลตุ่มน้ำพองและแผลถลอก

หากมีรอยโรคตุ่มน้ำพอง ควรทำการเจาะระบายน้ำในตุ่มน้ำพองออกให้เหลือเพียงหลังคา (roof) ของรอยโรคเพื่อให้ปกคลุมผิวหนังบริเวณนั้นไว้ ควรทำแผลด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อเพื่อไม่ให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนของผิวหนังโดยใช้อุปกรณ์ปิดแผลที่ไม่ก่อให้เกิดการเสียดสี (atraumatic wound dressings) เช่น soft silicone หรือ lipocolloid และอาจทับด้วย foam dressing โดยเฉพาะบริเวณระหว่างนิ้วมือและนิ้วเท้าของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อของนิ้วมือนิ้วเท้า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ adhesive dressing หรือเทปปิดลงไปบนผิวหนังผู้ป่วยโดยตรง เนื่องจากจะทำให้เกิดแผลเมื่อลอกออกได้ หากไม่มีการติดเชื้อของแผลถลอกสามารถทา petrolatum เพื่อเคลือบให้แผลหายดีขึ้น แต่หากสงสัยว่ามีการติดเชื้ออาจใช้ยาทาฆ่าเชื้อ (topical antibiotics) หรือการกินยาฆ่าเชื้อเป็นระยะเวลาสั้น ๆ ตามความจำเป็น ในบางรายอาจพิจารณาทำ autogenic skin transplantation หรือใช้ tissue engineered skin substitutes เช่น Apligraf, Biobrane, BIOOPA, และ OrCelTM⁷

3. การตรวจติดตามและเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งผิวหนัง

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามเป็นระยะ หากมีรอยโรคที่สงสัย SCC แนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อเฉพาะที่เป็นบริเวณกว้าง (wide local excision) อย่งไรก็ตาม SCC ในผู้ป่วย EB มักมีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างรุนแรง (aggressive) และมักมีการกระจายของโรค (metastasis) แม้ได้ทำการตัดออกไปแล้ว จึงอาจต้องได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัดต่อไป²

4. การดูแลรักษาเพื่อประคับประคองตามอาการด้านอื่น ๆ

การดูแลรักษาอื่น ๆ ที่มีความสำคัญ ได้แก่ การให้ยาระงับปวด (pain control), การรักษาอาการคัน (pruritus), การดูแลด้านโภชนาการ (nutrition), การรักษาภาวะเลือดจาง, การรักษาภาวะกระดูกพรุน รวมทั้งการรักษาความผิดปกติของร่างกายระบบอื่น ๆ เช่น ระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น

การรักษาจำเพาะที่มีรายงาน ได้แก่ cellular therapy เช่น การฉีด allogeneic fibroblast เข้าในผิวหนัง (intradermal) เพื่อให้มีการกลับคืนของ type VII collagen expression และการฉีด allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells เข้าในผิวหนังหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous), การปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) และการบำบัดทางพันธุกรรม (gene therapy) ซึ่งยังต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป²

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรคมีความแตกต่างกันมากโดยขึ้นอยู่กับชนิดย่อยของโรค และความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกาย หากเป็นชนิดที่ไม่รุนแรง เช่น localized EBS ผู้ป่วยมักไม่มีภาวะแทรกซ้อนและมีอายุขัย (life expectancy) ไม่ต่างจากคนทั่วไป แต่หากเป็น EB ชนิดรุนแรง ผู้ป่วยมักมีภาวะแทรกซ้อนของระบบอื่น ๆ ของร่างกาย เกิดการติดเชื้อได้ง่าย และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้

2. Aplasia cutis congenita

Aplasia cutis congenita (ACC) หรือ congenital absence of skin (CAS) เป็นภาวะที่มีการหายของชั้นผิวหนังในบางตำแหน่งที่พบตั้งแต่แรกเกิด โดยอาจมีการหายของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า, ชั้นหนังแท้ และ/หรือ ชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue) ส่วนน้อยอาจพบการหายของกระดูกหรือเยื่อหุ้มสมอง (dura mater) ร่วมด้วย ตำแหน่งของรอยโรคพบได้บ่อยที่บริเวณหนังศีรษะ (ร้อยละ 80-90) แต่สามารถพบที่บริเวณอื่นของผิวหนังได้เช่นกัน⁹

ระบาดวิทยา

พบได้ไม่บ่อย โดยอุบัติการณ์ประมาณ 1-3 คนต่อของทารกเกิดมีชีพ 10,000 คน โดยพบในเพศชายและเพศหญิงเท่า ๆ กัน⁹

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดและกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การเจริญที่หยุดชะงักหรือการเสื่อมสภาพของผิวหนังตั้งแต่ในครรภ์ เช่น การปิดที่ไม่สมบูรณ์ของ neural tube และ embryonic fusion lines, การเกิดบาดแผลตั้งแต่ในครรภ์ (intrauterine trauma), การที่ถุงน้ำคร่ำมาติดกับผิวหนังของทารก (amniotic adhesion), สารก่อวิรูป (teratogens), การขาดเลือดของรก (placental infarction) และความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น ยีน *BMS1* ที่พบใน familial ACC ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD^{10,11}

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วย ACC มักมีรอยโรคตั้งแต่แรกเกิดลักษณะเป็นแผลถลอก, รอยถลอกลึกเป็นแผล (ulcer) หรือรอยแผลเป็น รูปร่างเป็นวงกลม, วงรี หรือเป็นรอยแฉก (stellate) ส่วนน้อยอาจพบเป็นตุ่มน้ำได้ เรียกว่า bullous ACC¹² ตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุด คือ บริเวณหนังศีรษะ (ร้อยละ 70-85) โดยเฉพาะกลางกะหม่อม (vertex) บริเวณรอยโรคจะไม่มีเส้นผม (alopecia) อย่างไรก็ตามสามารถพบได้ที่ตำแหน่งอื่น ๆ ของร่างกายได้ เช่น บริเวณลำตัว หากรอยโรคมีลักษณะสมมาตรอาจคิดถึงภาวะ fetus papyraceous ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีแฝดอีกคนหนึ่งในครรภ์เสียชีวิต (fetal demise) โดยทั่วไปรอยโรคมักมีขนาดประมาณ 0.5-10 เซนติเมตร แต่มีรายงานการพบรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร ซึ่งมักสัมพันธ์กับความผิดปกติของกะโหลกศีรษะใต้ต่อรอยโรค ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของผิวหนังเพียงอย่างเดียว โดยมีรอยโรค 1 ตำแหน่งหรือหลายตำแหน่งก็ได้ อาจพบความผิดปกติอื่น ๆ โดยเฉพาะอวัยวะที่พัฒนาจากเนื้อเยื่อ

ชั้นนอก (ectoderm) เช่น ผมห, เล็บ, ฟัน, ผิวหนังที่อื่น ๆ และระบบประสาทร่วมด้วย หรืออาจพบเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของกลุ่มโรค (syndrome) ต่าง ๆ เช่น Adams-Oliver syndrome, scalp-ear-nipple (SEN) syndrome, Patau syndrome, epidermolysis bullosa (Bart syndrome), oculocerebro-cutaneous syndrome และ ectodermal dysplasia syndromes ต่าง ๆ เช่น Goltz syndrome ได้^{11,13} สามารถจำแนก ACC ออกเป็น 9 กลุ่มตาม Frieden classification (ตารางที่ 2) โดยกลุ่มที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มที่ 1 ซึ่งมี ACC ที่หนังศีรษะเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย หากแบ่งตามลักษณะทางคลินิกสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ membranous ACC ซึ่งลักษณะรอยโรคเป็นตุ่มน้ำแบน ขอบเขตชัดเจน รูปร่างกลมหรือวงรี โดยเมื่อเวลาผ่านไปตุ่มน้ำจะแบนลงจนเหลือเป็นรอยแผลเป็นหว้า (atrophic scar) ที่ปกคลุมโดยเหี่ยวบาง ๆ และ nonmembranous (stellate) ACC ซึ่งลักษณะรอยโรครูปร่างไม่แน่นอน หรือเป็นรอยแฉกที่มักมีขนาดใหญ่ ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่หนังศีรษะ หากมีเส้นผมขึ้นล้อมรอบรอยโรคลักษณะเหมือนปกคอเสื้อ (hair collar sign) จะช่วยบ่งชี้ว่าอาจมีความผิดปกติของ neural tube เช่น heterotopic brain tissue, encephalocele และ meningocele ร่วมด้วย ซึ่งพบได้บ่อยใน membranous ACC⁹

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดของโรค ACC และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13,14)

กลุ่มที่	ลักษณะทางคลินิก	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม
1	Scalp ACC without other anomalies	AD (<i>BMS1</i>)/sporadic
2	Scalp ACC with associated limb abnormalities (Adams-Oliver syndrome)	AD (<i>ARHGAP31</i> , <i>DLL4</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>RBPJ</i>) AR (<i>DOCK6</i> , <i>EOGT</i>)
3	ACC with associated epidermal or organoid nevi	Sporadic
4	ACC overlying an embryologic malformation such as meningocele, gastroschisis, or omphalocele	Depending on underlying causes
5	ACC with associated fetus papyraceus or placental infarct	Sporadic
6	ACC associated with epidermolysis bullosa	AD/AR/sporadic
7	ACC localized to the extremities without blistering	AD/AR
8	ACC caused by specific teratogens	-
9	ACC with associated syndromes of malformation	Depending on specific syndrome: AD/AR/X-linked/sporadic

ACC, aplasia cutis congenita; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; *ARHGAP31*, Rho GTPase-activating protein 31; *BMS1*, BMS1 ribosome biogenesis factor; *DLL4*, delta-like canonical notch ligand 4; *DOCK6*, dedicator of cytokinesis 6; *EOGT*, EGF domain-specific O-linked N-acetylglucosamine transferase; *NOTCH1*, notch receptor 1; *RBPJ*, recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางคลินิก ควรวินิจฉัยแยกโรคจากบาดแผลที่เกิดจากการคลอด (obstetric trauma) และโรคที่มีตุ่มน้ำหรือแผลถลอกในทารกอื่น ๆ ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคบนหนังศีรษะ ควรวินิจฉัยแยกจากโรคทางผิวหนังอื่น ๆ ที่มีภาวะไม่มีเส้นผมตั้งแต่แรกเกิด (congenital alopecia) เช่น nevus sebaceous, congenital triangular alopecia และ congenital alopecia areata รวมทั้งโรคทางระบบประสาทที่มีรอยโรคบนหนังศีรษะ เช่น atretic cephalocele, sinus pericrania และ heterotopic scalp tissues^{8,9}

ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่บริเวณหนังศีรษะ มี hair collar sign หรือเป็น membranous ACC เนื่องจากมีโอกาสพบความผิดปกติของกะโหลกและสมองได้สูง โดยสามารถส่งตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography), เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomography, CT) หรือการส่งตรวจวินิจฉัยภายใต้สนามแม่เหล็กไฟฟ้าหรือเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging, MRI) ก็ได้¹⁵

การดูแลรักษา

เนื่องจาก ACC เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อกำหนดแนวทางในการดูแลรักษาที่ชัดเจน โดยทั่วไปการรักษาจะขึ้นกับตำแหน่ง, ขนาด และอาการแสดงของผู้ป่วย รอยโรคขนาดเล็กสามารถหายได้เองโดยอาจเหลือรอยแผลเป็นหัวซึ่งจะไม่ฝ่อขึ้น (cicatricial alopecia) รอยโรคส่วนมากอาศัยเพียงการดูแลแผล (conservative) ซึ่งประกอบด้วยการทำแผลวันละ 2 ครั้ง โดยอาจใช้น้ำเกลือ (saline), petrolatum หรือ silver sulfadiazine อาจพิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อหากมีการติดเชื้อแทรกซ้อน สำหรับรอยโรคที่มีขนาดใหญ่กว่า 2-4 เซนติเมตร หรือมีความผิดปกติของกระดูกใต้ต่อรอยโรคร่วมด้วย ต้องอาศัยการรักษาด้วยการผ่าตัด เช่น การทำ bone reconstruction และ scalp pedicled flap อย่างไรก็ตามการผ่าตัดโดยเฉพาะในเด็กเล็กอาจมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้ เช่น ภาวะแทรกซ้อนจากการดมยาสลบ, การเสียเลือด, การติดเชื้อ, การตายของเนื้อเยื่อนำมาปิดรอยโรค (flap/graft necrosis)¹⁶

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับขนาด, ความลึก และความผิดปกติแต่กำเนิดอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็กการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี แต่เมื่อแผลหายมักเหลือเป็นรอยแผลเป็น ส่วนผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่บริเวณหนังศีรษะสามารถพบอัตราตายได้สูงถึงร้อยละ 20-55 ซึ่งมักเสียชีวิตจาก sagittal sinus hemorrhage หรือ thrombosis, ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และการติดเชื้อในสมอง¹⁶

3. Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti (IP) หรือ Bloch-Sulzberger disease เป็นความผิดปกติของผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (genodermatosis) และมักพบความผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วย (neurocutaneous disorder)

ระบาดวิทยา

พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์ประมาณ 0.7:100,000 ของทารกเกิดมีชีพ มักพบในเพศหญิง เนื่องจากเพศชายมักเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์¹⁷

พยาธิกำเนิด

ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked-dominant (XLD) โดยพบว่า เกิดจากการถ่ายทอดยีนกลายพันธุ์ (inherited mutation) ร้อยละ 10-25 และเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนขึ้นมาใหม่เอง (sporadic *de novo* mutation) มากกว่าร้อยละ 75 โดยยีนที่เป็นสาเหตุ คือ ยีน *IKBK*G หรือเดิมเรียก *NEMO* gene ซึ่งอยู่บนโครโมโซม Xq28 มักพบโรคนี้ในเพศหญิงมากกว่า เนื่องจากลักษณะผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมนี้ในผู้ป่วยเพศชายมักรุนแรงและเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์ อย่างไรก็ตามหากเกิดจาก somatic mosaicism หรือผู้ป่วยเป็น Klinefelter syndrome ซึ่งมี XXY karyotype ทำให้ยังมีโครโมโซม X ที่ปกติเหลืออยู่ ก็สามารถรอดชีวิตได้¹⁷

อาการและการแสดง

ผู้ป่วย IP มีอาการทางคลินิกได้หลายระบบ ทางผิวหนังจะพบความผิดปกติตามเส้นที่เซลล์ผิวหนังพัฒนาตัว

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของรอยโรค 4 ระยะใน incontinentia pigmenti (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 17,18)

ระยะรอยโรค	ลักษณะทางคลินิก	ช่วงอายุที่พบ	การวินิจฉัยแยกโรค
ระยะที่ 1: Inflammatory/vesicular	Erythema, vesiculopustules or blisters with acral and linear disposition	เริ่มภายใน 2-3 สัปดาห์แรกหลังเกิดจนถึงอายุ 18 เดือน	Bacterial infections (bullous impetigo) Viral infections (HSV, VZV) Dermatoses with blistering in early infancy (epidermolysis bullosa)
ระยะที่ 2: Verrucous	Verrucous lesions	เริ่มภายใน 2-3 เดือนแรกหลังเกิดและคงอยู่เป็นระยะเวลา 2-3 เดือน	Verrucae vulgaris, lichen striatus Linear epidermal nevus X-linked chondrodysplasia punctata
ระยะที่ 3: Hyperpigmented	Hyperpigmentation	เริ่มภายในเดือนแรกหลังเกิดและค่อย ๆ ลดลงจนหายไปบางส่วนหรือทั้งหมด	Pigmentary mosaicism (LWNH) Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome
ระยะที่ 4: Atrophic/hypopigmented	Hypopigmentation Subtle skin atrophy	เกิดขึ้นระหว่างช่วงวัยรุ่นและคงอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่ (ร้อยละ 75)	Vitiligo Hypomelanosis of Ito

HSV, herpes simplex virus; LWNH, linear and whorled nevoid hypermelanosis; VZV, varicella zoster virus

(Blaschko’s lines) โดยมักพบรอยโรคภายในช่วงแรกหลังเกิด ลักษณะของรอยโรคมี 4 ระยะ ได้แก่ inflammatory/vesicular stage, verrucous, hyperpigmented, และ atrophic/hypopigmented stage (ตารางที่ 3) ซึ่งอาจพบเพียงบางระยะ หรือพบหลายระยะในช่วงเวลาที่คาบเกี่ยวกันได้ ในทารกแรกเกิดสามารถพบรอยโรคได้ทั้งระยะที่ 1-3 โดยมักพบรอยโรคระยะที่ 1 หรือระยะตุ่มน้ำ ซึ่งจะพบตุ่มน้ำหรือตุ่มหนอง (pustules) บนพื้นแดง เรียงตัวเป็นเส้นตามเส้นที่เซลล์ผิวหนังพัฒนาตัว มักพบบริเวณแขนและขา มักไม่พบบริเวณใบหน้า รอยโรคระยะนี้มักเป็นอยู่ 2-3 เดือนแล้วจึงพัฒนาเข้าสู่ระยะถัด ๆ ไป อย่างไรก็ตามในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ หากมีไข้, มีการติดเชื้อ หรือได้รับวัคซีน อาจกระตุ้นให้รอยโรคระยะที่ 1 กลับขึ้นมาใหม่ได้อีกครั้ง¹⁷

เนื่องจากภาวะนี้เป็นความผิดปกติของอวัยวะที่พัฒนาจากเนื้อเยื่อชั้นนอก ดังนั้นอาจพบความผิดปกติของระบบอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ระบบประสาท (ร้อยละ 30), ตา (ร้อยละ 35-70), ฟัน (ร้อยละ 17-34), ผม (ร้อยละ 28-38), เล็บ (ร้อยละ 40) และหัวใจ ซึ่งมีรายงานพบได้น้อย¹⁷⁻¹⁹

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัย IP อาศัยลักษณะทางคลินิก ซึ่งประกอบด้วยอาการทางผิวหนังดังกล่าว รวมถึงอาการในระบบอื่น ๆ ที่พัฒนามาจากเนื้อเยื่อชั้นนอกเช่นเดียวกัน เกณฑ์การวินิจฉัยแบ่งออกเป็นเกณฑ์หลัก (major criteria) และเกณฑ์ประกอบ (minor criteria) โดยหากไม่มีประวัติครอบครัวเป็น IP การวินิจฉัยต้องมีเกณฑ์หลักอย่างน้อย 1 ข้อ แต่หากมีประวัติมารดาเป็น IP แล้ว การมีเกณฑ์ประกอบเพียง 1 ข้อ ก็สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยโรค incontinentia pigmenti (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 17)

Major criteria	Minor criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Typical neonatal rash with erythema and vesicles (Stage 1) • Verrucous papules or plaques along Blaschko’s lines (Stage 2) • Typical hyperpigmentation along Blaschko’s lines fading in adolescence (Stage 3) • Linear, atrophic, hairless lesions on limbs (Stage 4) or scarring alopecia of the vertex (Stages 3 or 4) • Teeth: dental agenesis (hypodontia or oligodontia), shape anomalies (peg-shaped incisors, conical teeth, molar cusp pattern alteration) and delayed eruption • Common recurrent rearrangement (deletion rearrangement of exons 4 to 10 of <i>IKBKG</i> gene) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilia (Stage 1) • Hair: alopecia or woolly hair (dull and dry) • Nails: punctuate depressions, onychogryphosis (ram’s horn nails) • Mammary gland involvement (hypoplasia, asymmetry, hypogalactia) and/or nipple involvement (inverted nipples, supernumerary, difficulty in feeding) • Characteristic skin histology • Retina: peripheral neovascularization

IKBKG, inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma

การตรวจเพิ่มเติมที่ช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจพบ eosinophil จากคุ่มน้ำ หรือการตรวจเลือดพบ eosinophilia ในรอยโรคระยะที่ 1 อาจพิจารณาการส่งตรวจชิ้นเนื้อ (skin biopsy) ซึ่งจะพบลักษณะแตกต่างกันตามระยะของรอยโรค ส่วนการตรวจทางพันธุศาสตร์พบ derangement ของยีน IKBKG สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้

การดูแลรักษา

การดูแลรักษาผิวหนังขึ้นกับอาการของผู้ป่วย หากมีการอักเสบมากของรอยโรคในระยะที่ 1 และ 2 (inflammatory และ verrucous) สามารถใช้ยาทาสเตียรอยด์ได้ และควรเฝ้าระวังการติดเชื้อแทรกซ้อนที่ผิวหนัง การรักษาภาวะผิวสีเข้มผิดปกติของรอยโรคระยะ hyperpigmented ด้วยเลเซอร์ อาจทำให้เกิดการอักเสบของรอยโรคได้ จึงควรอธิบายให้ผู้ปกครองเข้าใจการดำเนินโรคว่า รอยโรคดังกล่าวสามารถจางลงเองได้และไม่จำเป็นต้องรักษา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามโดยแพทย์ผิวหนังอย่างน้อยทุก 3 เดือนในขวบปีแรก และต่อไปปีละครั้ง เพื่อประเมินและติดตามการดำเนินโรค รวมทั้งให้คำแนะนำเรื่องการป้องกันตนเองจากแสงแดด (photoprotection) อีกด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วย IP ยังควรได้รับการดูแลโดยสหสาขาวิชาชีพ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความผิดปกติได้หลายระบบ ดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจประเมินทางระบบประสาทและตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง หากพบอาการผิดปกติ แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยเอ็มอาร์ไอสมอง หรือตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram, EEG) นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจตาโดยจักษุแพทย์แต่เนิ่น ๆ เช่นกัน เนื่องจากอาจพบความผิดปกติของหลอดเลือดบริเวณจอตา (retinal vasculopathy) ซึ่งหากรักษาช้าอาจเกิดจอประสาทตาลอก (retinal detachment) และส่งผลให้ตาบอดได้¹⁷

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับการพบความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ร่วมด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติของระบบประสาทและความผิดปกติของตา ซึ่งแม้อาการทางระบบประสาทจะไม่ได้อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัย และสามารถพบได้เพียงร้อยละ 30 แต่อาจส่งผลกระทบต่อชีวิตได้ เช่น ชัก (ร้อยละ 42), ศีรษะเล็ก (microcephaly), motor impairment, สติปัญญาบกพร่อง (intellectual disability) และภาวะบกพร่องทางการเรียนรู้ (learning difficulties) โดยร้อยละ 88 ของอาการทางระบบประสาทเหล่านี้เกิดในขวบปีแรก^{17,19}

สรุป

โรคคุ่มน้ำพองและแผลถลอกในทารกแรกเกิดที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรม แม้จะเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่ก็มีความสำคัญในทางเวชปฏิบัติเนื่องจากอาจพบร่วมกับความผิดปกติของระบบอื่น ๆ และมีภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นแพทย์จึงควรสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้อง เพื่อนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติมและการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Ahmad R-CS, O'Regan GM, Bruckner AL. Blisters and erosions in the neonate. *NeoReviews* 2011; 12: e453-62.
2. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 78.
3. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1231-8.
4. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 2020; 183: 614-27.
5. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: Update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol* 2020; 95: 551-69.
6. Dean O, Cusick EH, Grover R, Mercurio MG, Richardson CT. Congenital absence of the skin secondary to the self-improving subtype of dystrophic epidermolysis bullosa with recurrent lesions throughout early childhood. *JAAD Case Rep* 2021; 7: 137-40.
7. Nita M, Pliszczynski J, Kosieradzki M, Fiedor P. Review of the latest methods of epidermolysis bullosa and other chronic wounds treatment including BIOOPA dressing. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11: 1469-80.
8. Mesrati H, Amouri M, Chaaben H, Masmoudi A, Boudaya S, Turki H. Aplasia cutis congenita: Report of 22 cases. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1370-5.
9. Gassenmaier M, Bosmuller H, Metzler G. Aplasia cutis congenita of the scalp: Histopathologic features and clinicopathologic correlation in a case series. *J Cutan Pathol* 2020; 47: 439-45.
10. Drolet BA. Developmental abnormalities. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF, Zaenglein AL, eds. *Neonatal and Infant Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 104-6.
11. Marneros AG. Genetics of aplasia cutis reveal novel regulators of skin morphogenesis. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 666-72.
12. Watchmaker L, Watchmaker J. Bullous aplasia cutis congenita: A rare presentation of a rare disease. *Dermatol Online J* 2020; 26: 13030.
13. Sathishkumar D, Ogboli M, Moss C. Classification of aplasia cutis congenita: A 25-year review of cases presenting to a tertiary paediatric dermatology department. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45: 994-1002.
14. Schierz IAM, Giuffre M, Del Vecchio A, Antona V, Corsello G, Piro E. Recognizable neonatal clinical features of aplasia cutis congenita. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 25.
15. 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: 100-3.
16. 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: e118-21.
17. Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1415-24.
18. Treat J. Patterned pigmentation in children. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 1121-9.
19. Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *J Pediatr Health Care* 2017; 31: e45-52.