

# Najčešći dermatitisi u dječjoj dobi

---

Ilić, Crisel

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:856269>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Crisel Ilić**

**Najčešći dermatitisi u dječjoj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## POPIS KRATICA

AD – atopijski dermatitis

ADHD (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću

AKD – alergijski kontaktni dermatitis

DARC (engl. *Danish Allergy Research Centre*) – Danski istraživački centar za alergije

ECP – eozinofilni kationski protein

FcεRI,II – visoko afinitetni receptor I,II za imunoglobulin E

FLG – filagrin

IFN – interferon

IgE – imunoglobulin E

IKD – iritativni kontaktni dermatitis

IL – interleukin

ISD – infantilni seboroični dermatitis

KD – kontaktni dermatitis

LCH (engl. *Langerhans cell histiocytosis*) – histiocitoza Langerhansovih stanica

LH stanice – Langerhansove stanice

ND – numularni dermatitis

PT – *patch* test

RAST (engl. *Radioallergosorbent test*) – test za specifična IgE na specifične alergene u serumu

ROAT (*repeat open application test*) – test ponovljene primjene

SD – seboroični dermatitis

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. ATOPIJSKI DERMATITIS</b> .....	1
2.1 DEFINICIJA .....	1
2.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	1
2.3 ETIOLOGIJA .....	2
2.4 PATOGENEZA .....	2
2.5 ULOGA TRIGERA U EKSPRESIJI ATOPIJSKOG DERMATITISA .....	3
2.6 KLINIČKA SLIKA .....	4
2.7 KOMPLIKACIJE .....	5
2.8 KVALITETA ŽIVOTA .....	5
2.9 DIJAGNOZA .....	6
2.10 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	7
2.11 PREVENCIJA I PROGNOZA .....	8
2.12 LIJEČENJE .....	8
<b>3. SEBOROIČNI DERMATITIS</b> .....	10
3.1 DEFINICIJA .....	10
3.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	10
3.3 ETIOLOGIJA .....	10
3.4 KLINIČKA SLIKA .....	11
3.5 DIJAGNOZA .....	11
3.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	12
3.7 LIJEČENJE .....	12
<b>4. NUMULARNI DERMATITIS</b> .....	13
4.1 DEFINICIJA .....	13
4.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	14
4.3 ETIOLOGIJA .....	14
4.4 KLINIČKA SLIKA .....	14
4.5 DIJAGNOZA .....	15
4.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	15
4.7 LIJEČENJE .....	15
<b>5. KONTAKTNI DERMATITIS</b> .....	16
5.1 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS .....	16
5.1.1 DEFINICIJA .....	16

5.1.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	16
5.1.3 ETIOPATOGENEZA .....	17
5.1.4 KLINIČKA SLIKA .....	17
5.1.5 DIJAGNOZA .....	18
5.1.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	18
5.1.7 LIJEČENJE .....	19
5.1.8 PROGNOZA .....	19
5.2 IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS .....	20
5.2.1 DEFINICIJA .....	20
5.2.2 ETIOPATOGENEZA .....	20
5.2.3 KLINIČKA SLIKA .....	20
5.2.4 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	21
5.2.5 PREVENCIJA I LIJEČENJE .....	21
<b>7. ZAHVALE .....</b>	<b>22</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>31</b>

## SAŽETAK

### Najčešći dermatitisi u dječjoj dobi

Crisel Ilić

Atopijski dermatitis je kronično upalno stanje kože koje je često u dječjoj dobi, a čija je prevalencija u porastu. Karakteristične značajke atopijskog dermatitisa, poput početka bolesti, raspodjele lezija, pruritusa, kseroze, lihenifikacije i atopije pomažu u diferencijaciji atopijskog dermatitisa od sličnih bolesti. Topikalno liječenje je okosnica terapije, a sistemska terapija se provodi za teške oblike atopijskog dermatitisa. Edukacija roditelja i djeteta iznimno je važna za kontrolu bolesti. Seboroični dermatitis je česta, upalna dječja dermatoza koja zahvaća područje kože bogato lojnim žlijezdama. Najčešće zahvaća djecu mlađu od 3 mjeseca. Etiologija nije u potpunosti jasna, no najčešće se povezuje s hormonalnim promjenama, kvasnicom *Pytirosporium ovale*, prehrambenim deficitom i neurogenim čimbenicima. Često je samoograničavajuća bolest, a liječenje se sastoji od nefarmakoloških i farmakoloških mjera. Numularni dermatitis je upalno stanje kože nepoznate etiologije karakterizirano ekcematoidnim lezijama veličine novčića. Srednje do visoko potentni kortikosteroidi zajedno s topikalnim antibioticima prva su linija liječenja, a imunomodulatori su druga linija liječenja kod težih oblika. Kontaktni dermatitis obuhvaća alergijski kontaktni dermatitis i iritativni kontaktni dermatitis koji je češći. Kontaktni dermatitis je upalni proces kože koji je induciran kontaktom s kemijskim, fizikalnim ili biološkim agensima u okolišu i koji oštećuje kožu alergijskim i iritativnim patogenetskim mehanizmom. Dijagnoza se postavlja *patch* testom. Liječenje kontaktnog dermatitisa sastoji se od primjene topikalnih ili sistemskih kortikosteroida, ovisno o težini bolesti, ali najvažnije je izbjegavanje kontakta sa štetnim tvarima koje izazivaju upalne reakcije.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis, seboroični dermatitis, numularni dermatitis, kontaktni dermatitis, dječja dob

## SUMMARY

### Most common types of dermatitis in children

Crisel Ilić

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin condition that is common in childhood and whose prevalence is increasing. Characteristic features of atopic dermatitis, such as onset of the disease, distribution of lesions, pruritus, xerosis, lichenification, and atopy help differentiate atopic dermatitis from similar diseases. Topical treatment is the backbone of therapy, and systemic treatment is performed for severe forms of atopic dermatitis. Education of parents and children is extremely important for disease control. Seborrheic dermatitis is a common, inflammatory childhood dermatosis that affects areas of skin rich in sebaceous glands. It most commonly affects children under 3 months of age. The etiology is not entirely clear, but is most commonly associated with hormonal changes, *Pytirosporum ovale*, nutritional deficiency and neurogenic factors. It is often a self-limiting disease, and treatment consists of nonpharmacological and pharmacological measures. Numular dermatitis is an inflammatory skin condition of unknown etiology characterized by eczematoid lesions in the form of coins. Medium to highly potent corticosteroids together with topical antibiotics are the first line of treatment, and immunomodulators are the second line of treatment for more severe forms. Contact dermatitis includes allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis, which is more common. Contact dermatitis is an inflammatory skin disease that is induced by contact with chemical, physical or biological agents in the environment and that damages the skin by allergic and irritating pathogenetic mechanisms. The diagnosis is made by a *patch* test. Treatment of contact dermatitis consists of the application of topical or systemic corticosteroids, depending on the severity of the disease, but the most important thing is to avoid contact with harmful substances that cause inflammatory reactions.

**Key words:** atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, nummular dermatitis, contact dermatitis, childhood



## 1. UVOD

Pojmovi „ekcem“ i „dermatitis“ su sinonimi, a obuhvaćaju skupinu bolesti kojima je zajedničko upalno stanje kože s morfološki eritematoznim i papulovezikularnim lezijama u akutnoj fazi, te crvenilom i ljuškanjem u kroničnoj fazi. Najčešći dermatitisi u dječjoj dobi su atopijski dermatitis (AD), seboroični dermatitis (SD), numularni dermatitis (ND) i kontaktni dermatitis (KD) (1,2). Budući da je AD neizlječiva bolest, sveobuhvatna i dugoročna strategija liječenja koja se temelji na edukaciji roditelja i oboljelog djeteta, prevenciji te farmakološkoj terapiji omogućuje pacijentima kontrolu bolesti (1).

## 2. ATOPIJSKI DERMATITIS

### 2.1 DEFINICIJA

Atopijski dermatitis (AD) je upalno, kronično stanje kože karakterizirano intenzivnim svrbežom koje se obično javlja kod djece s obiteljskom anamnezom jedne ili više atopijskih bolesti. Postoje brojni drugi nazivi za AD, uključujući generalizirani neurodermitis ili alergijski ekcem (3).

### 2.2 EPIDEMIOLOGIJA

Tijekom posljednjih trideset godina, prevalencija AD-a u ukupnoj populaciji povećala se s 3%-5% na 10%-12% iz nepoznatih razloga (4). AD zahvaća oko jednu petinu pojedinaca tijekom njihovog života, ali rasprostranjenost bolesti uvelike varira u cijelome svijetu (5). Razlog povećanja stope prevalencije je nepoznat. Hipoteza o higijeni (engl. *Hygiene hypothesis*) predlaže da smanjena izloženost infektivnim i biološkim agensima može dovesti do povećanog odgovora na antigene iz okoliša ili do smanjenja imunološke supresije (6). AD je ozbiljan zdravstveni problem, posebno u zemljama u razvoju gdje je bolest u porastu (7). AD je često stanje koje pogađa čak 15%-20% djece školske dobi, a 1%-2% djece ima težak oblik bolesti (8). Muškarci i žene su podjednako pogođeni, a pogoršanje bolesti se javlja uglavnom zimi (9). AD pogađa sve rase, no Azijci imaju povećanu osjetljivost za oboljevanje (10). U oko

50% oboljelih simptomi se javljaju prije navršene prve godine života, a kod 95% oboljelih simptomi počinju prije pete godine života (7). AD je obično povezan s respiratornim alergijama (4). Astma, alergijski rinitis ili oboje javljaju se u 35%-50% bolesnika s AD-om, a oko 60% oboljelih ima u obitelji jednu ili više atopijskih bolesti (11).

## 2.3 ETIOLOGIJA

Uzrok AD-a je nepoznat. Međutim, smatra se da AD nastaje kao posljedica djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika (12). Rizik za razvoj AD-a je veći kod osoba čiji su članovi obitelji oboljeli (7). Kad oba roditelja boluju od AD, šansa da njihovo dijete oboli je 81%. U slučaju da jedan roditelj ima AD vjerojatnost da njihovo dijete oboli je 56% (13). Postoje dvije teorije koje objašnjavaju AD, a to su hipoteza kožne barijere (engl. *Skin barrier hypothesis*) i teorija povezana s imunološkim sustavom (engl. *The immunological hypothesis*) (7). U hipotezi kožne barijere AD je povezan s mutacijom gena za filagrin (FLG) smještenog na kromosomu 1 (14). Filagrin je protein koji je važan za održavanje integriteta epidermisa tako što povezuje keratinocite zajedno. Disfunkcija kožne barijere nastaje ako postoji nedostatak filagrina, što dovodi do transdermalnog gubitka vode. Oko 10% ljudi na području Europe ima mutaciju gena za filagrin (15). Takav poremećaj očituje se suhom kožom i povećanim rizikom za razvoj ekcema (16). Imunološka hipoteza govori o neravnoteži između pomoćnih T-limfocita u smislu prevladavanja broj Th2 stanica nad Th1 stanicama, što dovodi do povećanja imunoglobulina E (IgE) kroz put koji uključuje aktivaciju interleukina (3,7).

## 2.4 PATOGENEZA

AD je posljedica složene interakcije između gena, okoliša, oštećene kožne barijere, infektivnih uzročnika i nenormalnog imunološkog odgovora (6,17). AD je povezan s disfunkcijom imunološkog sustava koja se odnosi na staničnu imunost i povišene razine IgE (11). Koža pacijenata oboljelih od AD-a dominantno je infiltrirana T-limfocitima (CD4+) (18). Aktivirani T-limfociti stvaraju različite citokine s različitim upalnim i imunoregulacijskim svojstvima. Kod AD prevladavaju stanice Th2 tipa s posljedično povećanom proizvodnjom interleukina (IL) -4, IL-5 i IL-10 i smanjenom sekrecijom interferona (IFN) (19). Povećana proizvodnja IL-4 sa smanjenom sekrecijom IFN dovodi do istodobnog povećanja razine IgE (20,21).

Langerhansove (LH) stanice infiltriraju kožu oboljelih od AD-a, a na svojoj površini imaju visoko afinitetne receptore za IgE (FceRI i FceRII) (22). Prisutnost receptora za IgE na površini LH stanica te njihova sposobnost vezanja alergena kojeg predočuju T limfocitima uzrokuje IgE posredovanu alergijsku reakciju što ukazuje na važnost IgE u Th2 odgovoru kod AD-a (23). Osim lučenja IL-4, Th2 stanice luče i IL-5 (24). IL-5 ima važnu ulogu u povećanju broja eozinofila kod alergijskih i parazitarne bolesti (25). U kožnim lezijama AD-a pronađen je eozinofilni kationski protein (ECP). Defekt u monocitima ili drugim antigen-prezentirajućim stanicama je također moguć (10). U AD bolesnika postoji poremećaj metabolizma masnih kiselina. Uočeni su nedostaci omega-6-masnih kiselina u plazmi i masnome tkivu (9).

## 2.5 ULOGA TRIGERA U EKSPRESIJI ATOPIJSKOG DERMATITISA

Razina IgE u serumu povišena je u 80% pacijenata koji boluju od AD-a, a stupanj povišenosti ne kolerira sa težinom bolesti. Povišene razine IgE pronađene su u većine djece s AD-om (26). Ekstrinzični tip AD-a povezuje se s alergijom na hranu, respiratornim alergijama i visokom razinom IgE. Međutim, oko 20% pacijenata ima intrinzični tip AD-a s normalnim razinama IgE i nema preosjetljivost na alergene (27). Pokazano je da rana senzibilizacija utječe na početak, trajanje i težinu AD-a. U kohortnom istraživanju na 562 novorođenčadi provedenom u Danskom istraživačkom centru za alergije (DARC), rani početak i nastavak senzibilizacije alergenom nakon dobi od 2 godine povezano je s perzistentnijim oblikom AD-a. Djeca s ranim, ne IgE posredovanim, intrinzičnim oblikom AD-a većom su vjerojatnošću preboljeli ekceme nego senzibilizirana djeca (28). Iako pacijenti s AD-om imaju često povišene razine IgE, pozitivna reakcija kože na alergen ne znači nužno da određena hrana ili inhalacijski alergen izazivaju AD, već samo da je pacijent osjetljiv na taj alergen (11). Egzacerbaciju AD-a uzrokuju okolišni čimbenici, odnosno trigeri čija su identifikacija i uklanjanje važni za kontrolu bolesti. U trigere spadaju iritansi, emocionalni stres, alergeni, uključujući kontaktne alergene, hranu i aeroalergene te infekcije (13). AD je stanje karakterizirano suhom kožom koja je izuzetno osjetljiva na iritacije raznim agensima. Najčešći iritans je sapun koji isušuje kožu. Kako bi se smanjila iritacija i sušenje velikih površina kože, uporaba sapuna treba biti minimalna te ga treba koristiti samo na intertriginoznim područjima (13). Veliki broj pacijenata osjetljiv je na vunenu odjeću koja pojačava svrbež i stvara osjećaj nelagode, stoga se vunena odjeća treba izbjegavati (7). Pacijentima oboljelim od AD-a najviše odgovara pamučna odjeća (10). U suzbijanju bolesti važno je izbjegavanje stanja koja

dovode do prevelikog znojenja, a to su vježbanje, tople sobe, prekomjerna odjeća, vruće kupke (10). Određeno voće i povrće, poput rajčice i agruma zbog kiselog sadržaja djeluju kao iritansi i kod pojedinaca mogu izazvati svrbež (27). U stresnim situacijama mnogi pacijenti s AD-om imaju pojačan svrbež i posljedično grebanje (11). Roditeljski sukobi i neprimjereni komentari školske djece u razredu su iznimno stresne situacije za dijete oboljelo od AD-a i izravno dovode do egzacerbacije s posljedičnim svrbežom. Roditelji bi trebali prepoznati stresne situacije koje su povezane s pojačanim svrbežom, a učiteljima u školi bi trebali skrenuti pažnju na prirodu bolesti njihovog djeteta (10). Grinje iz kućne prašine mogu uzrokovati egzacerbaciju AD-a (13). Ako se ustanovi preosjetljivost na inhalirani alergen, taj alergen treba izbjegavati (11). Pacijenti s AD-om skloni su infekcijama kože (11). Koža bolesnika s AD-om kolonizirana je bakterijom stafilokokom aureusom u oko 90% slučajeva (29). Stafilokok aureus igra važnu ulogu u kroničnosti i težini AD-a oslobađanjem egzotoksina A i B, poznatih kao superantigeni koji prodiru kroz kožu i stimuliraju proliferaciju T-stanica i antigen-prezentirajućih stanica, a time pogoršavaju i doprinose trajnoj upali (27,30). Alergeni iz hrane mogu dovesti do egzacerbacije AD-a, osobito kod dojenčadi i djece s umjerenim do teškim oblikom bolesti (31,32). U tri četvrtine slučajeva najčešći alergeni iz hrane su kravlje mlijeko, bjelanjak jajeta, soja, brašno ili kikiriki (32). Posebna dijeta koja ne uključuje navedenu hranu treba se provoditi pod nadzorom liječnika, imunologa ili alergologa u suradnji s nutricionistom kako bi se izbjegao prehrambeni deficit (32). Ako dijete ima alergiju na hranu dokazanu oralnim testom, dijeta s uklanjanjem namirnica koja inače izaziva alergiju je opravdana, ali liječenje AD-a treba nastaviti (33). Uklanjanje navedenih namirnica iz prehrane trebalo bi se provoditi kada prva linija liječenja nije uspjela dovesti do kliničkog poboljšanja (34).

## 2.6 KLINIČKA SLIKA

AD se obično pojavljuje u starosti od 2 do 3 mjeseca, a bolest može perzistirati s periodičnim egzacerbacijama i remisijama do u odraslu dob (9). U postavljanju dijagnoze AD-a, obiteljska anamneza atopijske bolesti može dati trag etiologiji pacijentove kožne bolesti. Bitne značajke u otkrivanju AD-a su anamnestički podaci o izloženosti trigerima (27). Za postavljanje dijagnoze AD-a potreban je anamnestički podatak o svrbežu. Novorođenčad koja još nije sposobna koordinirati ponašanje grebanja pokazuje nemir i loš san, a starija djeca se grebu po koži često neprekidno i naročito noću (12). U dojenačkoj dobi karakteristične promjene AD-a simetrično zahvaćaju lice, vrat, vlasište i ekstenzorne strane gornjih i donjih ekstremiteta, a pelenska regija je najčešće pošteđena. Promjene se sastoje od karakterističnih suhih,

eritematoznih plakova s folikularnim papulama na licu, a na vlasištu se mogu vidjeti linearne ekskoriacije (7,4). U starijoj dječjoj dobi javljaju se papule i plakovi pretežito na fleksornim površinama laktova i koljena, antekubitalnoj i poplitealnoj jami, kao i na zapešćima i gležnjevima (9,12). Djeca s težim oblikom AD-a i dalje će imati zahvaćeno lice i ekstremitete (4). Dermatitis šake i stopala također je čest (12). 30% pacijenata razvije AD šake (7). Postinflamatorno zaostaju na područjima prethodno aktivne bolesti hiperpigmentacije ili hipopigmentacije koje su izraženije kod djece tamnije kože (12). Starenjem, lezije postaju suše, a zbog svrbeža vide se ekskoriacije i lihenifikacije (7,13). Fizikalni nalazi koji mogu poduprijeti AD, ali nisu specifični za njega su pilarna keratoza te vulgarna ihtioza u 25% bolesnika (12).

## 2.7 KOMPLIKACIJE

Najčešća komplikacija AD-a je sekundarna infekcija koja nastaje kao rezultat poremećene epidermalne barijere i izmijenjenog imunološkog odgovora (12). Mikroorganizmi, kao što su bakterije, virusi i gljive mogu zakomplicirati ekcem uzrokujući superinfekcije (7). Infekcija stafilokokom aureusom uobičajena je komplikacija AD-a (4). Sama prisutnost bakterija ne zahtijeva liječenje antibioticima. Međutim, ako stafilokoki postanu invazivni, infekcija se manifestira kao impetigo ili folikulitis (4,7). Tipična superinfekcija kože kod pacijenata s AD-om uzrokovana je herpes simpleks virusom. Ako se infekcija širi, može uzrokovati herpetični ekcem koji je karakteriziran vezikulama, obično lokaliziranim na licu, vlasištu i gornjem dijelu prsnog koša (7). Značajan dio ovih bolesnika razvit će ponovljene infekcije (12).

## 2.8 KVALITETA ŽIVOTA

Svrbež je najznačajniji simptom AD-a. Posljedično, ima veliki utjecaj na kvalitetu života oboljelih od AD-a. Iako se javlja tijekom dana, najizraženiji je noću što dovodi do poremećaja sna (12). Posljedice poremećaja spavanja kod djece s AD-om su poteškoće s buđenjem, dnevni umor i razdražljivost. Štoviše, poteškoće sa snom i noćnim buđenjem djece u korelaciji su s dnevnim ponašanjem i problemima s disciplinom (35). Djeca s kroničnim gubitkom sna često se pogrešno dijagnosticiraju s poremećajima u ponašanju i poteškoćama u učenju (35,36). Nekoliko nedavnih metaanaliza utvrdilo je pozitivnu povezanost između AD-a i simptoma poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD). Postoje dokazi da djeca s poremećajem spavanja imaju najveći rizik razvoja ADHD-a (37). Oko 60% djece ima oslabljenu sposobnost

obavljanja dnevnih aktivnosti, posebice školskih (38). Adolescencija je kritično razdoblje za razvoj samopouzdanja (12), a kožna bolest štetno utječe na adolescente tijekom ove razvojne faze što se povezuje s anksioznošću, neugodom i socijalnom izolacijom adolescenata s AD-om (36). AD utječe na emocionalno, financijsko i socijalno blagostanje djetetovih roditelja (39). Zabrinutost je uobičajena emocija koju izražavaju roditelji. Brinu ih nuspojave lijekova, pitanje prehrane i alergeni iz okoliša kao faktori egzacerbacije te zabrinutost zbog troškova liječenja te psihosocijalnog razvoja njihovog djeteta (36).

## 2.9 DIJAGNOZA

Dijagnoza AD-a postavlja se na temelju dijagnostičkih kriterija te potporne anamneze (12). Dijagnostički kriteriji za AD temelje se na prisutnosti ili odsutnosti kliničkih značajki bolesti. U djece dijagnoza AD-a zahtijeva prisustvo najmanje tri od četiri osnovna kriterija, uključujući pruritus, osobnu ili obiteljsku anamnezu atopije, kronični ili kronično relapsirajući dermatitis te tipične kožne promjene i njihovu distribuciju, a to su zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u ranom djetinjstvu, te fleksornih površina s lihenifikacijom u starije djece i adolescenata (9,13). Nadalje, moraju biti prisutna najmanje tri sporedna kriterija, a to su suhoća kože, ihtioza, rana reaktivnost u kožnim testovima, povišen IgE u serumu, početak u ranoj životnoj dobi, sklonost kožnim infekcijama, dermatitis šaka i stopala, ekcem bradavica dojki, heilitis, Dennie Morganova infraorbitalna brazda, keratokonus, katarakta, zatamnjena orbita, blijedoća lica, *pytirisiasis alba*, nabori prednjeg dijela vrata, svrbež kod znojenja, nepodnošenje vune i lipidnih otapala, naglašenost perifolikularnih areala, preosjetljivost na hranu, tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim faktorima, blijedi dermografizam (9). Kod AD-a nema patognomične histološke slike ili laboratorijskih nalaza. Nespecifični histopatološki nalazi uključuju spongiozu i lihenifikaciju. U akutnom dermatitisu mogu biti prisutni intracelularni edemi, a kronične lezije pokazuju epidermalnu hiperplaziju i parakeratozu. Koža bolesnika je infiltrirana T limfocitima (26). Eozinofilija periferne krvi obično se primjećuje kod bolesnika s AD-om. Stupanj eozinofilije obično nije u korelaciji sa stupnjem ozbiljnosti bolesti i općenito nije koristan parametar za praćenje aktivnosti bolesti. ECP je u povećanim količinama u cirkulaciji bolesnika s AD-om (27). Povišene razine IgE u serumu podupiru dijagnozu AD-a (26). *Prick* test i intradermalni kožni testovi na različite aeroalergene i alergene iz hrane obično se koriste u procjeni AD-a i pružaju najosjetljiviji test za otkrivanje alergena. Neki su istraživači izvijestili da će čak 80%

osoba s AD-om imati pozitivan IgE na različite alergene. Poznavanje alergena koji izazivaju pozitivne reakcije kožnih testova može se upotrijebiti kao klinički vodič za upravljanje bolešću i otkrivanje pogoršanja stanja. RAST, odnosno test za specifična IgE na specifične alergene u serumu je manje pouzdan od kožnih testova (27).

## 2.10 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

AD može se prezentirati u različitim oblicima i, kao takav, diferencijalne dijagnoze su široke i mogu uključivati seboroični dermatitis, svrab, numularni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, psorijazu. Važno je razmotriti diferencijalnu dijagnozu prije postavljanja dijagnoze AD-a (3). Seboroični dermatitis (SD) je stanje najčešće zamijenjeno s AD-om u dojenačkoj dobi. Obično se SD može razlikovati od AD-a po odsutnosti ili blažem pruritusu i ranijem početku bolesti, često pri rođenju i obično prije 2 mjeseca. AD javlja se nakon 2 mjeseca, kada se razvije koordinirano grebanje. Druga razlika je zahvaćenost pelenskog područja u SD-u (10,13). Dojenčad sa SD-om obično ima žućkaste ljuskice na tjemenu. Obično nedostaje obiteljska povijest atopije (10). Svrab je važna kožna bolest u diferencijalnoj dijagnozi AD-a. Obično je raspodjela kožnih lezija kod svraba izraženija po aksilarnoj i genitalnoj regiji, kao i rukama i nogama. Papulovezikularne lezije i povremena pojava bula pomažu u postavljanju točne dijagnoze. Također, trenutna prisutnost simptoma kod drugih članova obitelji pomaže u razlikovanju pruritusa od AD-a (10,13). Kronične, papulovezikularne lezije u obliku kovanice kod numularnog dermatitisa (ND) obično se javljaju u kasnom djetinjstvu ili odrasloj dobi (13). Lezije su blago pruritične. ND nije tipično povezan s atopijom ili povišenim serumskim IgE (27). Numularne lezije javljaju se kod dojenčadi i djece kao manifestacija AD-a. U takvim slučajevima, ako su zadovoljeni drugi kriteriji može se postaviti dijagnoza AD-a (10). Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) može se pojaviti u dječjoj dobi, ali je prilično neuobičajen. AKD treba razmotriti kada se AD pojavljuje na neuobičajenim mjestima ili je refraktoran na liječenje. Psorijaza je poremećaj kože koji se javlja najčešće kod starije djece i odraslih, a povremeno kod mlađe djece. Potpuno razvijene lezije izrazito se razlikuju od lezija AD-a. Psorijatične lezije su obično eritematozne i prekrivene srebrnim ljuskicama. Raspodjela je prvenstveno na vlasištu, ekstenzorskim površinama ekstremiteta i genitalnoj regiji. Na površini nokata javljaju se punktififormne udubine. (27). Rijetke bolesti slične po izgledu AD-u uključuju Wiskott-Aldrichov sindrom, Leinerovu bolest, X-povezanu agamaglobulinemiju, hiper-IgE sindrom (26).

## 2.11 PREVENCIJA I PROGNOZA

Kod većine oboljele djece AD se poboljšava s dobi (13). Općenito, AD u dojenčadi ima veliku tendenciju potpune remisije što se može ubrzati adekvatnim liječenjem. Popriličan broj novorođenčadi ima osip koji se nastavlja u djetinjstvu (40). 77% do 91% adolescenata koji imaju umjeren ili jak dermatitis nastavljaju imati simptome u odrasloj dobi (13). Za ove bolesnike, dobre navike liječenja razvijene u ranom životu pružit će okvir za dugoročno uspješnu kontrolu bolesti (9). Dokazi sugeriraju da se rizik od razvoja AD-a kod dojenčadi s obiteljskom anamnezom može smanjiti dojenjem, posebno ako majka eliminira glavne alergene iz svoje prehrane. Odgoda unošenja čvrste hrane do navršenih 6 mjeseci također može biti od koristi (4).

## 2.12 LIJEČENJE

Značajan morbiditet povezan s AD-om može se spriječiti ranom dijagnozom i liječenjem (41). Odgovarajuća terapija također može spriječiti značajne komplikacije, poput infekcije, poremećaja spavanja, problema s ponašanjem (12). Liječenje AD-a zahtijeva koordinirani plan usmjeren na vlaženje suhe kože, smanjenje upale, liječenje infekcija i izbjegavanje iritanta i drugih čimbenika egzacerbacije (6). AD-u najbolje je pristupiti uz dobro razumijevanje općih i specifičnih mjera koje se mogu poduzeti za suzbijanje i sprječavanje bolesti. Opće mjere su važne za prevenciju AD-a i smanjuju egzacerbaciju (3). Aeroalergeni, kao što su perut životinja, pelud i grinje mogu pogoršati AD, pogotovo kod pacijenata koji imaju astmu ili rinitis (42). Pacijenti osjetljivi na grinje iz prašine trebali bi ukloniti jastuke od perja iz njihove sobe, često prati posteljine na visokoj temperaturi, a kontakt s životinjama, posebno mačkama i psima svesti na najmanju moguću mjeru (12). Odjeća ne smije biti vunena, a pamučna odjeća se najbolje podnosi (27). Rehidracija *stratum corneum* jedan je od najvažnijih aspekata liječenja AD-a. Neke od funkcija *stratum corneum* obnavljaju se rehidracijom, a rehidracija također povećava djelotvornost sredstava koja se primjenjuju lokalno, poput kortikosteroida. Rehidracija se postiže dnevnim kupkama u toploj vodi (9). Kupke i tuševi trebaju biti kratke, a voda ugodna i topla, nikada vruća (6). Lijekovi za lokalnu upotrebu najbolje se primjenjuju nakon kupanja jer je penetracija kroz hidratiziranu kožu veća (13). Česta primjena hidratantnih sredstava tijekom dana pomaže u održavanju visoke razine hidratacije u *stratum corneumu* (9). Emolijenti su prva linija liječenja AD-a. Oni poboljšavaju funkciju kožne barijere i smanjuju kserozu (43). Utvrđeno je da učinkovita i redovita uporaba emolijenata smanjuje potrebu za lokalnim



kortikosteroidima. Emolijenti povećavaju hidrataciju epidermisa smanjenjem isparavanja vode jer djeluju kao okluzivni sloj na površini kože. Obično se preporučuje upotreba guste kreme ili masti za suhu kožu, dok se kreme i losioni s većim udjelom vode koriste samo za vrlo blage ekceme (7,44). Topikalno liječenje kortikosteroidima temelj su liječenja AD-a. Steroidne masti imaju mnogo snažnija protuupalna svojstva od steroidnih krema. Steroidne masti pomažu koži da zadrži vlagu, ali mogu povećati zadržavanje znoja i svrbež u toplijim klimatskim uvjetima. Krema se dobro podnose, ali manje su učinkovite kao sredstva za zadržavanje vlage od masti. Losioni sadrže visok udio vode, malu količinu ulja i nisu toliko hidratizirajući kao kreme ili masti (3). Da bi se spriječili sistemski učinci, potrebno je koristiti nisko potentne kortikosteroide (11). Za teže slučajeve AD-a, srednje do visoko potentni kortikosteroidi mogu se primijeniti u kratkim razdobljima (9). Visoko potentne kortikosteroide treba izbjegavati na osjetljivim mjestima kao što su lice, vrat, prepone te ih je potrebno izbjegavati u djece mlađe od jedne godine (3). Iako lokalni kortikosteroidi mogu uzrokovati stanjivanje kože, teleangiektazije i strije, ako se pravilno koriste, rizik od nuspojava je mali (3,7,10). Smatra se da pretjerana upotreba topikalnih kortikosteroida periokularno uzrokuje glaukom i kataraktu. Rizik od sistemskih nuspojava, supresije nadbubrežne žlijezde, prilično je nizak, ali se povećava u mlađe djece i dojenčadi (45). Iz tog razloga se upotreba kortikosteroida prve klase obično izbjegava u vrlo male djece (46). Oralni antihistaminici dužeg djelovanja koji se daju prije spavanja pospješuju san i tako sprječavaju noćno grebanje (11,12). Infekcija stafilokokom aureusom liječi se antimikrobnim lijekovima. Za lokaliziranu infekciju, na pogođena područja mogu se nanositi topikalni antimikrobni lijekovi (27). Stafilokokus aureus rezistentan na penicilin uzrokuje većinu egzacerbacija. Kao oralna terapija prve linije može se upotrijebiti dikloksacilin ili cefaleksin. Za bolesnike s alergijom na penicilin, eritromicin je prvi izbor terapije (13). Herpes simpleks infekcije te herpetični ekcem dobro reagiraju na oralni ili intravenski aciklovir. U nekim se slučajevima preporučuje hospitalizacija i intravenska antivirusna terapija (27). Lokalni inhibitori kalcineurina su terapija druge linije za kratko i povremeno liječenje blagog do umjerenog AD-a u bolesnika starijih od dvije godine (47,48). Prednost u odnosu na tematske kortikosteroide je da ne uzrokuju atrofiju kože ili očne komplikacije, a najčešća nuspojava je lokalizirani osjećaj peckanja (12). U liječenju teškog AD-a koriste se ciklosporin, azatioprin i metotreksat (7). Kada lezije ne odgovore na topikalnu terapiju kortikosteroidima ili kada je bolest široko rasprostranjena, metoda izbora u liječenju je fototerapija (8,11).

### **3. SEBOROIČNI DERMATITIS**

#### **3.1 DEFINICIJA**

Seboroični dermatitis (SD) je kronična, relapsirajuća upalna bolest kože koja zahvaća područje kože bogato žlijezdama lojnicama, a to su vlasište, lice, postaurikularno, presternalno i intertriginozno područje (49). Naziv "seboroični dermatitis" podrazumijeva masnu i upaljenu kožu. Studije su pokazale da koža pacijenata sa SD-om nije nužno masnija od kože zdravih pojedinaca (50).

#### **3.2 EPIDEMIOLOGIJA**

SD zahvaća otprilike 10% opće populacije, a studije pokazuju da je do 70% novorođenčadi mlađe od tri mjeseca barem jednom imalo SD (51). U djece SD ima bimodalno pojavljivanje, te se obično pojavljuje u novorođenačkoj dobi i nakon puberteta (1). Najveća prevalencija događa se u prva tri mjeseca života, brzo se smanjuje do prve godine života i polako smanjuje u naredne četiri godine (52). Infantilni seboroični dermatitis (ISD) pojavljuje se u dobi između 2. i 10. tjedna života, a dostiže vrhunac u dobi od tri mjeseca, te spontano nestaje u dobi od 12 mjeseci (53). Iako se navodi da se SD rijetko javlja između novorođenačke dobi i adolescencije zbog nezrelost lojnih žlijezda, nedavna studija na 300 djece utvrdila je da je SD prisutan u 6% djece u dobi između 2. i 10. godine života (54).

#### **3.3 ETIOLOGIJA**

Unatoč visokoj rasprostranjenosti SD-a, etiologija nije u potpunosti shvaćena. Međutim, nekoliko čimbenika, kao što su hormoni, gljivične infekcije, prehrambeni deficit te neurogeni čimbenici povezani su s ISD-om (52). Izloženost majčinom estrogenu u novorođenačkoj dobi i androgenima u pubertetu koji utječu na proizvodnju sebuma doprinose razvoju SD-a (51). Studije su uzrok ISD-a povezale s utjecajem majčinih hormona na proizvodnju sebuma, iako dojenčad ne održava visoku razinu proizvodnje sebuma kao što novorođenčad (55). Činjenice da je bolest češća kod muškaraca nego kod žena i da se, osim kod dojenčadi, počinje razvijati u pubertetu, sugerira značajan hormonalni utjecaj, uglavnom androgena (52,56). Mogući

prehrambeni čimbenici povećavaju predispoziciju za SD (57). Pretpostavlja se da nedostatak esencijalnih masnih kiselina ili nedostatak biotina uzrokuje ISD (58). Drugi su autori naglasili moguću imunološku reakciju u razvoju ISD-a (59). U odraslih osoba kvasnica *Malassezia furfur* etiološki je čimbenik kod razvoja SD-a. Dvije studije dokazale su da *Malassezia furfur* također može biti etiološki agens u razvoju ISD-a (60,61). *Malassezia furfur* vrsta je lipofilnog kvasca koji se obično nalazi u područjima kože bogate sebumom (51,56). *Malassezia furfur* može razgraditi lipide sebuma stvarajući potencijalno inflamatorne masne kiseline, a kao odgovor keratinociti stvaraju protuupalne citokine koji potiču upalu (51,62). U jednoj studiji dokazano je da je *Pityrosporum ovale* izolirana češće s kože dojenčad s ISD-om, nego s kože dojenčadi koja boluju od druge infantilne dermatoze ili zdrave kože (52). Razvojem novih antifungalnih sredstava potvrđen je odnos između *Malassezia furfur* i SD-a. Kod bolesnika koji su tretirani ketokonazolom došlo je do poboljšanja stanja i smanjenja broja *Malassezia furfur* (63,64).

### 3.4 KLINIČKA SLIKA

U djetinjstvu razlikuju se dva oblika SD-a. Jedan je ISD, a drugi se javlja u starije djece i ne razlikuje se od SD-a kod odraslih (65). Promjene kod ISD-a obično se vide na vlasištu kao žućkaste, masne ljuskice s eritematoznom podlogom, ali promjene se mogu javiti i na nazolabijalnoj brazdi, retroaurikularno, na genitalijama i drugim intertriginoznim područjima (51). Ljuskice mogu varirati u boji, a mogu biti bijele, blijede ili žute boje. Ova prezentacija je često jedini znak ISD-a i obično se javlja u trećem ili četvrtom tjednu nakon rođenja (52). Prhut se obično pojavljuje tijekom puberteta kada sazrijevaju lojne žlijezde sa promjenama na nazolabijalnim naborima, obrvama, retroaurikularnom području, glabeli, kopcima. Seboroične promjene na kopcima u obliku blefaritisa javljaju se kod starije djece i adolescenata (51). ISD nije pruritično stanje, nasuprot SD-u kod starije djece i odraslih (52). Iako središnji dio lica, uši i čelo mogu biti zahvaćeni finim ljuskicama, generalizirani SD, odnosno SD koji se pojavljuje na fleksualnim naborima je rijedak kod zdrave djece i obično je povezana s imunodeficijencijama (52).

### 3.5 DIJAGNOZA

Budući da se dijagnoza SD-a postavlja klinički, dijagnostički testovi nisu potrebni (51). Dijagnoza SD-a postavlja se na temelju lokalizacije i izgleda lezija te dobi bolesnika. U adolescenata, pojava i distribucija ljuskica čine dijagnozu izravnom. Pojava SD-a kod adolescenata rijetko se mijenja s drugim dermatozama, s izuzetkom psorijaze. Kod psorijaze,

lezije se mogu proširiti i na čelo, dok je ISD ograničen na vlasište (1).

### 3.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

SD razlikuje se od *tinea capitis* i *tinea corporis* po masnim ljuskicama ispod kojih postoji eritem, što se rjeđe javlja kod dermatofitoza (51). Raspodjela lezija je važna u razlikovanju ISD-a od AD-a jer potonji uključuje antekubitalnu i poplitealnu jamu te povećanu učestalost lezija na podlakticama i potkoljenicama, a SD područje aksila. SD ima mnogo bolju prognozu od AD-a. Pojava atopije u obitelji također može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi ova dva entiteta. Ova dva poremećaja također se razlikuju u učestalosti relapsa, s tim da su atopijska djeca sklona recidivirajućem dermatitisu i manja je vjerojatnost da će se pojaviti spontana remisija lezija (59,66). Unatoč tim dokazima, razlikovanje ISD-a od AD-a u nekim slučajevima može biti teško. Pojedini autori smatraju ISD kliničkom varijantom AD-a. Atopijska dojenčad obično ima izraženije pozitivne reakcije na alergene nego dojenčad s SD-om (67,68). ISD može imati sličan izgled histiocitozi Langerhansovih stanica (LCH) s eritemom i ljuskicama vlasišta. LCH se razlikuje crveno smeđom pigmentacijom, papulovezikularnim lezijama i nalazom hepatosplenomegalije. U starijoj djeci i adolescentima ljuskice SD-a mogu biti slične onima kod psorijaze, ali psorijaza obično ima tamno ružičaste ili crvene plakove koji su dobro razgraničeni, te može biti popraćena anomalijama nokta (51).

### 3.7 LIJEČENJE

Edukacija roditelja i djeteta, nefarmakološke i farmakološke mjere važne su za liječenje SD-a. Najvažnije je roditeljima objasniti da se ISD može lako i učinkovito liječiti, a izliječenje je obično u prvoj godini života. Liječenje ISD-a sastoji se od kombinacije skidanja ljuskica i šamponiranja. U blagim slučajevima, svakodnevno šamponiranje jednom na tjedan može biti učinkovito za uklanjanje ljuskica (1). Uobičajen pristup je nanošenje maslinovog ili mineralnog ulja u određenom vremenu, popraćeno četkanjem i skidanjem ljuskica, te na kraju šamponiranjem (69). Ulje boražine također se pokazalo učinkovitim, ponajviše zbog njegovog učinka na masne kiseline u koži (70). Organska ulja, poput maslinovog ulja sadrže zasićene i nezasićene masne kiseline što može biti kontraproduktivno za liječenje SD-a uzrokovanog *Malassezia furfur* jer zasićene masne kiseline potiču rast *Malassezia furfur* i višak nezasićenih masnih kiselina može izazvati upalu i ljuskanje (71). Pri liječenju dojenčadi topičkim pripravcima važno je biti svjestan da dojenčad često ima veću razinu percutane apsorpcije ovih lijekova u odnosu na odrasle (72). Kortikosteroidi imaju protuupalni učinak na SD i dostupni

su u različitim formulacijama, uključujući šampone, masti, kreme, losione i pjenu. Kortikosteroidi smanjuju eritem, ljuskice i pruritus učinkovitije od antifungalnih lijekova, ali ketokonazol ima manje štetnih učinaka od kortikosteroida. Moguće nuspojave su crvenilo kože, svrbež, peckanje ili gubitak kose (51). Iako se pokazalo da su glukokortikoidi učinkoviti, mogu izazvati ozbiljne nuspojave poput adrenokortikalne supresije, Cushingovog sindroma i usporavanje rasta, što ih čini manje poželjnom terapijom izbora za ISD (73). Topikalni ketokonazol, antifungalno sredstvo s djelovanjem protiv *Pityrosporum ovale* gotovo jednako je učinkovit u liječenju SD- a kao steroidne kreme i može biti bolji u sprječavanju recidiva, što je dobra alternativa naspram steroidne kreme u dojenčadi (51,65). Liječenje adolescentnog SD-a uključuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških mjera. Emolijenti pomažu u ublažavanju kseroze, a učestala primjena na zahvaćeno područje uklanja višak masti s kože (1). SD je u starije djece često kronično i relapsirajuće stanje, te se u tim slučajevima preporučuju keratolitički ili protuupalni lijekovi (51). Antifungalne kreme, poput ketokonazola i šamponi protiv gljiva ili protiv peruti dio su prve linije farmakološke terapije (74). Keratolitički šamponi mogu smanjiti proizvodnju sebuma, a mogu imati i antifungalna svojstva (51). Pokazano je da je 2% ketokonazolni gel učinkovit protiv eritema i ljuskica, a proizvod se primjenjuje jednom dnevno na zahvaćeno područje tijekom dva tjedna. Najčešće nuspojave su peckanje na mjestu primjene i glavobolja (1). Kratkotrajna primjena nisko potentnih topikalnih kortikosteroida s niskom potencijom pomažu u rješavanju eritema i svrbeža (52).

## **4. NUMULARNI DERMATITIS**

### **4.1 DEFINICIJA**

Numularni dermatitis (ND) prvi put je opisao Rayer 1845. godine. To je klinički entitet kojeg karakteriziraju kružni ili ovalni ekcematoidni plakovi oštro ograničenih rubova. Sinonimi za ND su numularni ekcem ili diskoidni ekcem (75).

## 4.2 EPIDEMIOLOGIJA

ND pretežito se javlja kod odraslih osoba s vrhuncem između 20. i 50. godine, dok se, osim kod atopijske djeca, rijetko javlja u prvom desetljeću života. U dječjoj dobi bolest se javlja češće kod žena, a kasnije prevladava kod muškaraca (76,77).

## 4.3 ETIOLOGIJA

Etiologija ND-a je nejasna, a različiti čimbenici koji djeluju pojedinačno ili u kombinaciji identificirani su i predloženi kao pretpostavljeni etiološki čimbenici (76). Smatra se da je prehrana važan etiološki čimbenik i da oboljeli jedu nedovoljno mesa i povrća i velike količine masti i ugljikohidrata. Kolonizacija bakterija ili infekcije također su mogući uzročni čimbenici. *Stafilokokus aureus* često je izoliran iz lezija. Povišena razina antistreptolizina i antistafilolizina dokazana je kod pacijenata. Često se preporučuje liječenje antibioticima, ali lezije ne reagiraju uvijek na antimikrobna sredstva. Specifični imunološki deficiti nisu opisani. Trauma, ugrizi insekata, reakcije na lijekove i emocionalni čimbenici uključeni su u etiologiju (75). Kontaktna iritacija i alergija jedni su od najčešćih etioloških čimbenika. Učestalost kontaktne alergije proučavana je kod različitih skupina bolesnika s ND-om. *Patch* testiranje serijom alergena treba razmotriti za sve bolesnike s teškim ili trajnim ND-om kako bi se otkrili alergeni i izbjegao daljnji kontakt s njima (75,76). ND može se pojaviti u bilo koje godišnje doba, ali zbog povećane upotrebe tople vode, sapuna i deterdženata, najčešći je u hladnijim mjesecima (78). Predloženo je da ND predstavlja varijantu AD-a jer oba stanja pokazuju mnoga zajednička svojstva. Za razliku od AD-a, kod ND-a ne postoji jasna povezanost s atopijom (79). Osim toga, pacijenti s ND-om imaju značajno niže razine IgE u odnosu na bolesnike s AD-om(75).

## 4.4 KLINIČKA SLIKA

ND u djece je kronično stanje karakterizirano pruritičnim ekcematoznim lezijama u obliku novčića koji mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, često su eskudativne i krvare. Opseg zahvaćenosti može biti u rasponu od nekoliko lezija do brojnih plakova (80). Iako je zabilježena kseroza u bolesnika s ND-om, suha koža nije prisutna u svih bolesnika (81). Lokalizacija lezija je važna za dijagnozu i najčešće uključuje dorzalnu stranu ruke, ekstenzorne površine podlaktica, nadlaktica, nogu, bedra i stopala, dok su fleksorne strane obično pošteđene (76,78,). Lezije započinju kao plakovi koji se povećavaju. Često postoji pridruženi pruritus, ali to uvelike

varira, pri čemu se neki pacijenti žale na gotovo stalan svrbež i drugi koji su primijetili teški pruritus samo u vrijeme izbijanja novih lezija (78).

#### 4.5 DIJAGNOZA

Dijagnoza numularnog dermatitisa temelji se na kliničkoj slici (82).

#### 4.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

ND može se zamijeniti za *tineu corporis* s obzirom na prstenasti oblik te oštro ograničene i podignute rubove, ali ih treba razlikovati po lokalizaciji, ljuskavom izgledu, nedostatku središnjeg čišćenja i pojavnosti ekcema u prošlosti (78). AD se može pojaviti s numularnim lezijama u djece i odraslih s učestalošću od 9%-12% (76). Nedavna istraživanja pokazuju da numularne lezije predstavljaju najčešću atipičnu morfološku varijantu AD-a u dječjoj dobi i odraslih (83). ND, za razliku od AD-a, rijetko se razvija u prvim godinama života. Obično se javlja oko pete godine života. Kod ND-a nedostaje kožna kseroza i bolest se uglavnom ne nastavlja nakon puberteta. Numularne lezije, kako u dječjoj, tako i u odrasloj dobi su eksudativnije, za razliku od obično suhih i ljuskavih atopijskih, broјčano ih je manje te su asimetrične (76). Razlikovanje ND-a i psorijaze na kliničkim osnovama može biti teško. U ND-a rubovi plakova su nepravilni i svrbež je teži. Histološki, ND ima karakteristike spongioznog dermatitisa (79).

#### 4.7 LIJEČENJE

Srednje do visoko potentni kortikosteroidi sami ili u kombinaciji s lokalnim antibioticima su prva linija liječenja za ND, premda u slučajevima teškog ND-a koji ima brojne lezije i dugotrajan tijek, neuspješni su i nakon produžene primjene (80). Ostala lokalna sredstva poput inhibitora kalcineurina i preparata katrana također se koriste u liječenju ND-a (79). Emolijenti su neučinkoviti jer većina pacijenata nema suhu ili atopijsku kožu i slabo se podnose (84). Fototerapija i sistemski kortikosteroidi koriste se za liječenje teškog oblika ND-a (85). Primjena sistemskih imunosupresiva, uključujući ciklosporin, azatioprin i metotreksat za liječenje teškog AD-a razmatrana je u mnogim istraživanjima, ali samo se jedna retrospektivna studija bavila primjenom sistemskih imunosupresiva za liječenje djece s ND-om (79). Iako nema objavljenih podataka o uporabi metotreksata kod liječenja ND-a, podaci o njegovoj primjeni postoje kod

drugih upalnih dječjih dermatoza, uključujući psorijazu. Dokazano je da je metotreksat djelotvoran u liječenju teškog oblika dječje psorijaze (86). Metotreksat je inhibitor dihidrofolat reduktaze koji ometa sintezu purina i pirimidina. Oralni metotreksat s malim dozama pokazao se korisnim za brojne kronične upalne kožne bolesti, uključujući psorijazu i AD (87). Oralni metotreksat obično se dobro podnosi. Najčešće nuspojave su gastrointestinalni simptomi i prolazno povišenje jetrenih enzima (88). Nuspojave poput mijelosupresije, hepatotoksičnosti i plućne fibroze su rijetke (89). Najozbiljnije nuspojave metotreksata su pancitopenija i hepatotoksičnost (80).

## 5. KONTAKTNI DERMATITIS

Kontaktni dermatitis (KD) upalna je bolest kože koja nastaje kao posljedica kontakta s kemijskim, fizikalnim ili biološkim agensima u okolišu koji oštećuje kožu alergijskim i iritativnim patogenetskim mehanizmima (90). Postoje dva glavna oblika KD-a, alergijski kontaktni dermatitis (AKD) i iritativni kontaktni dermatitis (IKD) (91).

### 5.1 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

#### 5.1.1 DEFINICIJA

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) upalna je dermatoza koja nastaje kao posljedica stanične reakcija preosjetljivosti tipa IV (92).

#### 5.1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Pojava AKD-a povećava se s dobi. Prijavljene su stope prevalencije od 13,3%-24,5%, ali najviša stopa senzibilizacije nađena je u djece u dobi od 0 do 3 godine (93,94). Senzibilizacija na kontakte alergene može započeti u ranoj dojenačkoj dobi. Većina studija navodi da se AKD češće pojavljuje kod ženskih osoba. Posebno se pokazalo da je alergija na nikal češća kod djevojčica (93). Češća izloženost alergenima u mlađoj dobi te povećana upotreba *patch* testova (PT) koji pomažu u dijagnozi AKD-a su razlozi za porast prevalencije AKD-a u dječjoj populaciji (95). Postotak pozitivnih *patch* testova u djece sa sumnjom na AKD kreću se od 27% - 95,6% (96).



### 5.1.3 ETIOPATOGENEZA

AKD nastaje kao posljedica reakcije preosjetljivosti tipa IV koja zahtijeva prethodnu senzibilizaciju i elicitaciju. Faza senzibilizacije karakterizirana je ulaskom egzogenog alergena u epidermis kroz oštećenu kožnu barijeru. Alergeni se tada vežu sa kožnim i serumskim proteinima da bi stvorili kompletne antigene. Ti se antigeni vežu za LS-stanice koje migriraju u regionalne limfne čvorove. U limfnom čvoru antigen je predstavljen T-impocitima (97). Faza elicitacije karakterizirana je naknadnom izloženošću antigenu, a senzibilizirani T-limfociti oslobađaju upalne posrednike te kao posljedica nastaje manifestna bolest (96,97). Čimbenici koji mogu utjecati na početak senzibilizacije u djece su AD, oštećena kožna barijera i ponavljajući kontakt s alergenima (95). Odnos između AD-a i AKD-a nije u potpunosti jasan. Pretpostavljalo se da su pacijenti s AD-om manje osjetljivi na razvoj AKD-a, što je podržalo nekoliko eksperimentalnih studija koje su opisale izmijenjeni imunološki sustav koji uključuju prevlast Th2 stanica. Takav imunološki odgovor smanjuje rizik od kontaktne senzibilizacije (93,98). S druge strane, pacijenti s AD-om imaju oštećenu kožnu barijeru zbog koje alergeni lakše prodiru u kožu i na taj način omogućuje senzibilizaciju (98,99). Epidermalna barijera je ključna za razvoj senzibilizacije i elicitacije AKD-a. Ključna je uloga proteina FLG u održavanju učinkovite kožne barijera protiv vanjskih čimbenika (100). Najčešći alergeni u pedijatrijskoj populaciji su nikal, neomicin, kobalt, smjesa mirisa, zlato, formaldehidi, lanolin, vuna, alkoholi, timerosal i kalijev dikromat (101,102). U ranoj dojenačkoj dobi, ali i kasnije, važnu ulogu igraju antibiotici, topikalni kortikosteroidi te antiseptici i dezinficijensi, uključujući timerosal i neomicin. Kontakt s metalima raste eksponencijalno tijekom školske dobi i adolescencije (90,103).

### 5.1.4 KLINIČKA SLIKA

AKD se prezentira kao ekzematoidna lezija lokalizirana na mjestu kontakta s alergenom (91). Akutne lezije mogu uključivati vezikule na edematoznoj koži, a subakutne i kronične lezije mogu biti papule i plakovi sa sekundarnim promjenama poput lihenifikacije od pratećeg jakog svrbeža (104,105). Pozornost treba posvetiti licu, a posebno kapcima, vratu, vlasištu, rukama, donjim ekstremitetima, anogenitalnom i aksilarnom području (105). Za razliku od IKD-a, AKD se obično proširuje izvan kontaktnog područja (96).

### 5.1.5 DIJAGNOZA

Raspodjela lezija može pružiti dijagnostičke informacije o etiologiji reakcije. Svaki dermatitis neuobičajenog oblika, poput linearnog ili koji je lokaliziran na jednom području pobuđuje sumnju na AKD (106). Zlatni standard za dijagnozu je PT (96,107). PT se primjenjuje kad postoji klinička ili anamnestička sumnja na KD ili kada unatoč terapiji dolazi do pogoršanja bolesti (108). PT je indiciran u bolesnika s kroničnim, pruritičnim, ekcematoznim ili lihenificiranim dermatitisom (109). PT je siguran i pouzdan postupak koji uključuje stavljanje sumnjivih alergena na kožu leđa. Pored toga, pacijenti se rutinski testiraju sa standardiziranom skupinom alergena. Prije testiranja, alergeni se razrjeđuju vazelinom da se dobije koncentracija koja daje umjerenu reakciju u osjetljivih pojedinaca. Razrijeđeni alergeni su tada postavljeni u posebne metalne komore koje se pričvrste na gornjem dijelu leđa trakom (106). PT se uklanja 48 sati nakon postavljanja, s početnim čitanjem 30 minuta nakon uklanjanja i ponovno 72 do 96 sati nakon postavljanja. Čitanje u vremenu od 72 do 96 sati smatra se značajnim jer otprilike 1/3 relevantnih alergena negativnih u 48-satnom čitanju postaju pozitivni u 72 do 96 satnom čitanju (105). T.R.U.E. sadrži 24 najčešćih alergena, primijenjuje se na gornji dio leđa, a čita se 72 do 96 sati nakon nanošenja (91). Druga metoda testiranja na AKD je putem ROAT- a (*repeat open application test*), odnosno testa ponovljene primjene u slučaju negativnih rezultata preosjetljivosti na lokalne kortikosteroide (110).

### 5.1.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Klinički je AD i AKD teško razlikovati, posebice kod dermatitisa šaka. AKD lezije se češće prezentiraju kao vezikule i favoriziraju vrhove prstiju, a rjeđe dlanove. Histološki, IKD lezije pokazuju više nekroze, akantolizu i pustulozu, dok AKD lezije obično sadrže spongiozu (111). Oštećena kožna barijera u AD-u olakšava penetraciju potencijalnih alergena (98). Incidencija AKD-a kod pacijenata s AD-om ostaje nepoznanica, a preporuka je da se epikutano testiranje provodi kod bolesnika s AD-om koji ne reagiraju na standardnu terapiju (96). Razlikovanje AKD-a od AD-a u djece može biti izazovno te je to potrebno uzeti u obzir u djece s umjerenim do jakim ekcemom, refraktornim na liječenje (112). Lijekovi koji se koriste za liječenje AD-a pogoršavaju bolest potičući senzibilizaciju. Topički antibiotici koji se koriste u slučaju bakterijske superinfekcije u AD-u mogu uzrokovati pojavu AKD-a na razini anoperinealnog područja, očnih kapaka, uške i nogu.

### 5.1.7 LIJEČENJE

Prvi korak kod liječenja AKD-a je identifikacija alergena, a zatim njegovo izbjegavanje. Potporne mjere uključuju primjenu hladnih kompresa koje djeluju umirujuće. Preporučuje se primjena emolijenata i hidratantnih sredstava neutralna mirisa. U bolesnika koji pate od dermatitisa šaka, prekomjerno pranje ruku treba smanjiti, a nakon pranja treba koristiti ovlaživače koji ne djeluju iritativno. U bolesnika s dermatitisom stopala korisno je nošenje pamučnih čarapa i prozračnih cipela. Topikalni kortikosteroidi prva su linija liječenja bolesnika s KAD-om. Nisko potentni kortikosteroidi preporučuju se za područje s tanjom kožom, posebno lice i vjeđe, a visoko potentni kortikosteroidi su indicirani za područja deblje i lihenificirane kože (105). Glukokortikoidi su obično dovoljni kada AKD zahvaća manje od 10% površine kože. Ako dermatitis uključuje više od 10% površine kože, savjetuju se oralni glukokortikoidi zajedno s lokalnom terapijom glukokortikoida (106). Lokalni kortikosteroidi trebaju se koristiti s oprezom jer mogu postati izvori senzibilizacije. Umjesto njih, topikalni inhibitori kalcineurina su terapija izbora (104). Sistemske kortikosteroidi se primjenjuju u liječenju teških oblika KAD-a. Oralni imunomodulatori poput ciklosporina, metotreksata, azatioprina i mofetilmikofenolata te fototerapija uzimaju se u obzir kod bolesnika s recidivirajućom bolesti. Iskustvo liječenja oralnim imunomodulatorima u pedijatriji uglavnom dolazi iz liječenja AD-a (113,114). Rizici uključuju bubrežnu toksičnost, hipertenziju, epidermalne maligne tumore, imunosupresiju, hepatotoksičnost, neurotoksičnost i anemiju (113). Štetni učinci mofetilmikofenolata uključuju hematološke poremećaje, imunosupresiju, virusne i bakterijske infekcije, limfom i gastrointestinalne simptome (115). Štetni učinci azatioprina su hematološki poremećaji, imunosupresija, hepatotoksičnost, zloćudne bolesti i gastrointestinalni simptomi (116).

### 5.1.8 PROGNOZA

Neliječen AKD utječe na kvalitetu života pacijenata i njihovih obitelji zbog kroničnog svrbeža, loše kvalitete sna i ponavljajućih infekcija (104). AKD spriječava dijete u sportskim i školskim aktivnostima te utječu na odluke koje se tiču budućeg zanimanja (117). Pobol od AKD-a ovisi o mogućnosti izbjegavanja izloženosti kontaktnom alergenu, a pacijent može razviti kronični oblik ili ponavljajuće epizode dermatitisa, ukoliko se alergen što prije ne identificira PT-om (118).

## 5.2 IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS

### 5.2.1 DEFINICIJA

Iritativni kontaktni dermatitis (IKD) najčešći je oblik KAD-a, a definiran je kao lokalna upalna reakcija koja nastaje nakon jedne ili ponovljenih izloženosti iritansu koji ima izravan toksičan učinak na kožu (119).

### 5.2.2 ETIOPATOGENEZA

IKD nije posredovan imunološkim odgovorom, a jačina upalne reakcije u određenoj mjeri ovisi o stanju pacijentove kože. Pojedinci koji imaju poremećaj epidermalne barijere imaju veći rizik od IKD-a. Koncentracija iritansa i trajanje izloženosti također imaju značajan utjecaj na težinu bolesti. Uobičajeni uzroci IKD-a u dječjoj dobi uključuju prekomjerno kupanje, dugotrajno dodirivanje s vlagom i fecesom u pelenama (91).

### 5.2.3 KLINIČKA SLIKA

Pelenski osip je najčešći oblik IKD-a u ranoj dojenačkoj dobi (83). Zahvaća 7%-35% populacije novorođenčadi s najvećom prevalencijom među novorođenčadima od 9 do 12 mjeseci (120). Pelenski osip je oblik KD-a za koji se smatra da je posljedica neimunološke reakcije na iritanse u pelenskom području, poput vlage, maceracije, urina, fecesa ili kemikalija (121,122). Iako je rjeđi, AKD također se može pojaviti na području pelena nakon izlaganja određenim mirisima. IKD se prezentira eritemom koji odgovara području najveće izloženosti agensu. Kod pelenskog osipa eritem se pojavljuje glutealno sa širenjem na trbuh i noge te pošteđenim intertriginoznim područjem (123). S vremenom može doći do nastanka erozija i ulceracija na zahvaćenom području. Sekundarna infekcija kandidom dovest će do razvoja papula, pustula i zahvaćanja intertriginoznog područja. Dugotrajna izloženost dovodi do lihenifikacije. Ostali oblici IKD-a uočeni u prvim godinama života su

perianalni dermatitis nastao zbog neprobavljenih čestica hrane koje izazivaju mehaničku iritaciju tijekom defekacije, dermatitis nastao zbog pretjerane uporabe agresivne kozmetike, posebno ako se ona koristi na oštećenoj koži, perioralni dermatitis i iritantni heilitis koji se, osim što se javlja istovremeno s AD-om, može izazvati grizanjem usnica ili tijekom nicanja zubi kao rezultat prekomjernog stvaranja sline (83).

#### 5.2.4 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Infekcije kandidom uvijek treba razmotriti kada su zahvaćena intertiginozna područja. SD zahvaća područje prepona i vlasište, a razlikuje se po diskretnim područjima eritema s masnim ljuskicama. LCH u početku se može pojaviti kao pelenski osip, a prisutnost crvenkasto smeđih ili purpurnih papula može pomoći u dijagnozi. Ti pacijenti često imaju značajnu limfadenopatiju i hepatosplenomegaliju (91).

#### 5.2.5 PREVENCIJA I LIJEČENJE

Prevenција se temelji na čestoj promjeni pelena, uporabi neagresivnih sredstava za kupanje bez mirisa i konzervansa te topičkih emolijenata jednostavne formulacije. Korisna je zaštitna krema cinkova oksida koja štiti kožu od iritansa i ima umirujući protuupalni učinak (90). Ako osip ne reagira na ovaj način liječenja, lokalna antifungalna krema ili blaga steroidna krema su opcija liječenja (91).

## 6. ZAKLJUČAK

Najčešći dermatitisi u dječjoj dobi su atopijski dermatitis, seboroični dermatitis, numularni dermatitis i kontaktni dermatitis. To su upalna stanja kože, najčešće nepoznate etiologije koja su nastala djelovanjem više čimbenika. Često je navedena stanja teško razlikovati na temelju kliničke slike, a za postavljanje točne dijagnoze potrebna je detaljna anamneza, klinički pregled te laboratorijski testovi. Topikalno liječenje temelj je terapije, a sistemski se liječe teški oblici bolesti. Edukacija roditelja i djeteta od iznimne je važnosti za kontrolu bolesti, stoga je potrebno članove obitelji uključiti u liječenje te ih upozoriti na potencijalne nuspojave lijekova.

## **7. ZAHVALE**

Željela bih najprije zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Romani Čeović na strpljenju, stručnom vodstvu, savjetima i brizi oko izrade ovog rada. Najviše od svega, hvala mojoj Mami, Damjanu i Allani što su uvijek uz mene i moja najveća podrška od početka studija. Posebno hvala mom Karlu, na podršci i što nikad nije sumnjao u mene.

## 8. LITERATURA

1. Fleischer AB Jr. Diagnosis and management of common dermatoses in children: atopic, seborrheic, and contact dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(4):332-346.
2. Shin HT. Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatol Ther*. 2005;18(2):124-135.
3. Strathie Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. *Aust Fam Physician*. 2016;45(5):293-296.
4. Hogan PA. Atopic Dermatitis. *Curr Ther (Seaforth)*. 1997;38(3):13-26.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, i sur. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
6. Epps RE. Atopic dermatitis and ichthyosis. *Pediatr Rev*. 2010;31(7):278-286.
7. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014;2014:354250.
8. Baumer JH. Atopic eczema in children, NICE [published correction appears in *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010 Dec;95(12):1071]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008;93(3):93-97.
9. Knoell KA, Greer KE. Atopic dermatitis. *Pediatr Rev*. 1999;20(2):46-52.
10. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(4):763-789.
11. Fleischer AB Jr. Atopic dermatitis. Perspectives on a manageable disease. *Postgrad Med*. 1999;106(4):49-246.
12. Wolter S, Price HN. Atopic dermatitis. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):241-260.
13. Hamilton-Gibbs JS, Watt JM. Atopic dermatitis in infants. *N Z Med J*. 1957;56(311):33-39.
14. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, i sur. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-446.
15. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, i sur. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007;39(5):650-654.
16. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327.
17. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361(9352):151-160.
18. Lever R, Turbitt M, Sanderson A, MacKie R. Immunophenotyping of the cutaneous infiltrate and of the mononuclear cells in the peripheral blood in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1987;89(1):4-7.
19. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today*.

- 1991;12(8):256-257.
20. Vercelli D, Jabara HH, Lauener RP, Geha RS. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *J Immunol.* 1990;144(2):570-573.
  21. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DY. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):323-331.
  22. Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med.* 1992;175(5):1285-1290.
  23. Mudde GC, Van Reijssen FC, Boland GJ, de Gast GC, Bruijnzeel PL, Bruijnzeel-Koomen CA. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology.* 1990;69(3):335-341.
  24. Leiferman KM. Eosinophils in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(6 Pt 2):1310-1317.
  25. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y, et al. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs in vitro survival. IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med.* 1988;167(5):1737-1742.
  26. Mirensky YM. The red face: atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 1993;11(2):235-242.
  27. Jones SM. The role of food allergy and other allergic disease in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17(3):293-321.
  28. Lee BW, Detzel PR. Treatment of childhood atopic dermatitis and economic burden of illness in Asia Pacific countries. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:18-24.
  29. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26(6):484-497.
  30. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1374-1380.
  31. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009;64(7):1023-1029.
  32. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(5):392-397.
  33. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug;73(2):353]. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
  34. Significance of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(2):161-174.
  35. Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holdford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(8):856-860.



36. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2006;19(2):104-107.
37. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(3):269-273.
38. Paller AS, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(5):323-332.
39. Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life?. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):304-311.
40. Collins-Williams C. Eczema (atopic dermatitis) in infants and children. *Can Med Assoc J.* 1962;86(9):406-410.
41. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):984-992.
42. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics.* 2008;122(4):812-824.
43. Goujon-Henry C, Hennino A, Nicolas JF. Do we have to recommend not using oat-containing emollients in children with atopic dermatitis? *Allergy.* 2008;63(6):781-782.
44. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):633-640.
45. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;21(3):193-200.
46. Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ. Treatment strategies for atopic dermatitis: optimizing the available therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3 Suppl):S10-S17.
47. Manthripragada AD, Pinheiro SP, MaCurdy TE, et al. Off-label topical calcineurin inhibitor use in children. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1327-e1332.
48. Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):15-24.
49. Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(4):524-526.
50. Burton JL, Pye RJ. Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6372):1169-1170.
51. Falusi OO. Seborrhea. *Pediatr Rev.* 2019;40(2):93-95.
52. Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2006;74(1):125-130.
53. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, Xaidara A, Chrousos G. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):125-130.

54. Elewski BE. Clinical diagnosis of common scalp disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):190-193.
55. Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):110-111.
56. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of Seborrheic dermatitis. *Dermatology.* 2004;208(2):89-93.
57. Brenner S, Horwitz C. Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. II. Nutrient mediators: essential fatty acids; vitamins A, E and D; vitamins B1, B2, B6, niacin and biotin; vitamin C selenium; zinc; iron. *World Rev Nutr Diet.* 1988;55:165-182.
58. Tollesson A, Frithz A, Berg A, Karlman G. Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(6):957-961.
59. Yates VM, Kerr RE, MacKie RM. Early diagnosis of infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis--clinical features. *Br J Dermatol.* 1983;108(6):633-638.
60. Broberg A, Faergemann J. Infantile seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. *Br J Dermatol.* 1989;120(3):359-362.
61. Ruiz-Maldonado R, López-Matínez R, Pérez Chavarría EL, Rocio Castañón L, Tamayo L. *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 1989;6(1):16-20.
62. Zhang H, Ran Y, Xie Z, Zhang R. Identification of *Malassezia* species in patients with seborrheic dermatitis in China. *Mycopathologia.* 2013;175(1-2):83-89.
63. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1984;111(5):603-607.
64. Heng MC, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(1):82-86.
65. Zeharia A, Mimouni M, Fogel D. Treatment with bifonazole shampoo for scalp seborrhea in infants and young children. *Pediatr Dermatol.* 1996;13(2):151-153.
66. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(1):13-20.
67. Podmore P, Burrows D, Eedy DJ, Stanford CF. Seborrhoeic eczema--a disease entity or a clinical variant of atopic eczema?. *Br J Dermatol.* 1986;115(3):341-350.
68. Moises-Alfaro CB, Caceres-Rios HW, Rueda M, Velazquez-Acosta A, Ruiz-Maldonado R. Are infantile seborrheic and atopic dermatitis clinical variants of the same disease?. *Int J Dermatol.* 2002;41(6):349-351.
69. Owens JA, Millman RP, Spirito A. Sleep terrors in a 5-year-old girl. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(3):309-312.
70. Tollesson A, Frithz A. Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1993;129(1):95.
71. Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral

- metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):194-197.
72. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol.* 1988;118(4):517-522.
  73. Shohat M, Mimouni M, Shuper A, Varsano I. Adrenocortical suppression by topical application of glucocorticosteroids in infants with seborrheic dermatitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1986;25(4):209-212.
  74. Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):417-422.
  75. Khurana S, Jain VK, Aggarwal K, Gupta S. Patch testing in discoid eczema. *J Dermatol.* 2002;29(12):763-767.
  76. Bonamonte D, Filoni A, Gullo G, Vestita M. Nummular Contact Eczema: Presentation of a Pediatric Case. *Open Dermatol J.* 2019;13(1):23-26.
  77. Jiamton S, Tangjaturonrusamee C, Kulthanan K. Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(1):36-42.
  78. Roberts H, Orchard D. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children. *Australas J Dermatol.* 2010;51(2):128-130.
  79. Park JY, Cho EB, Park EJ, Park HR, Kim KH, Kim KJ. The histopathological differentiation between palmar psoriasis and hand eczema: A retrospective review of 96 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):130-135.
  80. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Methotrexate for severe nummular eczema in children: Efficacy and tolerability in a retrospective study of 28 patients. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):611-615.
  81. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther.* 2006;19(2):73-82.
  82. Traves KP, Savage K, Studdiford JS. Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018;98(5):283-291.
  83. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(1):12-20.
  84. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1256-1271.
  85. Laws PM, Young HS. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2010;3:25-37.
  86. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):295-298.
  87. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):316-340.

88. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol.* 2014;53(8):1037-1041.
89. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2226-2234.
90. Pigatto P, Martelli A, Marsili C, Fiocchi A. Contact dermatitis in children. *ItalJ Pediatr.* 2010;36:2. Published 2010 Jan 13.
91. Friedlander SF. Contact dermatitis. *Pediatr Rev.* 1998;19(5):166-171.
92. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):395-405.
93. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis.* 1999;41(3):121-130.
94. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(1):12-17.
95. de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, i sur. Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):321-329.
96. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(4):421.
97. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy?. *Pediatrics.* 2000;105(1):e3.
98. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy.* 2014;69(1):28-36.
99. Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K, i sur. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2013;68(5):273-276.
100. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, i sur. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(8):1770-1775.
101. Jacob SE, Brod B, Crawford GH. Clinically relevant patch test reactions in children - a United States based study. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(5):520-527.
102. Hammonds LM, Hall VC, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):271-274.
103. Morris SD, Rycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):1047-1051.
104. Goldenberg A, Silverberg N, Silverberg JI, Treat J, Jacob SE. Pediatric Allergic Contact Dermatitis: Lessons for Better Care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):661-668.
105. Fonacier LS, Aquino MR, Mucci T. Current strategies in treating severe contact dermatitis in pediatric patients. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):599-606.

106. Weston WL, Bruckner A. Allergic contact dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(4):897–907.
107. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - a review of current data. *Contact Dermatitis.* 2011;65(5):254-265.
108. Vongyer GA, Green C. Allergic contact dermatitis in children; has there been a change in allergens?. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):31-34.
109. Beattie PE, Green C, Lowe G, Lewis-Jones MS. Which children should we patch test?. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):6-11.
110. Sandre M, Skotnicki-Grant S. A Case of a Paediatric Patient With Allergic Contact Dermatitis to Benzoyl Peroxide. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(2):226-228.
111. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dyga W, Spiewak R. A half of schoolchildren with 'ISAAC eczema' are ill with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1104-1107.
112. Giordano-Labadie F, Rancé F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze HP. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis.* 1999;40(4):192-195.
113. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, i sur. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(5):474-479.
114. Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:156-164.
115. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):127-132.
116. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(3):141-145.
117. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):145-151.
118. Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, Pollock B, Clark SM. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *Br J Dermatol.* 2006;154(1):114-117.
119. Zhai H, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach H. Irritant contact dermatitis: effect of age. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012;31(2):138-143.
120. Jordan WE, Lawson KD, Berg RW, Franxman JJ, Marrer AM. Diaper dermatitis: frequency and severity among a general infant population. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(3):198-207.
121. Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 1998;16(4):863-869.
122. Berg RW, Buckingham KW, Stewart RL. Etiologic factors in diaper dermatitis: the role of urine. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(2):102-106.

123. Alberta L, Sweeney SM, Wiss K. Diaper dye dermatitis. *Pediatrics*. 2005;116(3):e450-e452.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. travnja 1995. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Ljudevit Gaj u Krapini, nakon čega sam upisala Prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Srednjoj školi Krapina koju sam završila s odličnim uspjehom. 2014. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku gdje sam završila prve tri godine studija. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Član sam Studentske sekcije za dermatovenerologiju i CroMSIC-a, Međunarodne udruge studenata medicine, u sklopu koje sam sudjelovala u brojnim akcijama humanitarnog i volonterskog karaktera, te u sklopu koje sam bila na znanstvenoj razmjeni u Grčkoj. Aktivno se služim engleskim (C1), njemačkim (C2), te pasivno korejskim (A2) jezikom u govoru i pismu. Koristim se Microsoft Office alatima.

