

Fotodermatoze

Barač, Pia

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:520060>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Pia Barač

Fotodermatoze

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ANA – antinuklearna antitijela

AP – aktinični prurigo

BS – Bloomov sindrom

CAD – kronični aktinični dermatitis

CFL – kompaktna fluorescentna lampa

CS – Cockayneov sindrom

CTCL – kožni T-stanični limfom

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EBV – Epstein-Barr virus

FD – fotodermatoze

HLA – humani leukocitni antigen

MED – minimalna eritemska doza

MPD – minimalna fototoksična doza

NER – nukleotidni ekscizijski popravak

PMLE – polimorfna svjetlosna erupcija

RTS – Rothmund-Thomsonov sindrom

SLE – sistemski *lupus eritematosus*

SPF – *sun protection factor*

TCR – popravak DNA udružen s transkripcijom

TTD – trihotiodistrofija

TNF α – tumor-nekrotizirajući faktor alfa

UV – ultraljubičasto zračenje

UVSS – *UV Sensitivity Syndrome*

XP – *Xeroderma pigmentosum*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD

2. IMUNOLOŠKI POSREDOVANE FOTODERMATOZE

2.1. AKTINIČNI PRURIGO

2.1.1. Epidemiologija

2.1.2. Etiopatogeneza

2.1.3. Klinička slika

2.1.4. Dijagnostika

2.1.5. Liječenje

2.2. HYDROA VACCINIFORME

2.2.1. Epidemiologija

2.2.2. Etiopatogeneza

2.2.3. Klinička slika

2.2.4. Dijagnostika

2.2.5. Liječenje

2.3. KRONIČNI AKTINIČNI DERMATITIS

2.3.1. Epidemiologija

2.3.2. Etiopatogeneza

2.3.3. Klinička slika

2.3.4. Dijagnostika

2.3.5. Liječenje

2.4. SOLARNA URTIKARIJA

2.4.1. Epidemiologija

2.4.2. Etiopatogeneza

2.4.3. Klinička slika

2.4.4. Dijagnostika

2.4.5. Liječenje

2.5. POLIMORFNA SVJETLOSNA ERUPCIJA

2.5.1. Epidemiologija

2.5.2. Etiopatogeneza

2.5.3. Klinička slika

2.5.4. Dijagnostika

2.5.5. Liječenje

3. FOTOOSJETLJIVOST UZROKOVANA NASLJEDNIM POREMEĆAJIMA U POPRAVKU DNA

3.1. XERODERMA PIGMENTOSUM

- 3.1.1. Epidemiologija
- 3.1.2. Etiopatogeneza
- 3.1.3. Klinička slika
- 3.1.4. Dijagnostika
- 3.1.5. Liječenje

3.2. COCKAYNEOV SINDROM

- 3.2.1. Epidemiologija
- 3.2.2. Etiopatogeneza
- 3.2.3. Klinička slika
- 3.2.4. Dijagnostika
- 3.2.5. Liječenje

3.3. UV SENSITIVITY SYNDROME

- 3.3.1. Epidemiologija
- 3.3.2. Etiopatogeneza
- 3.3.3. Klinička slika
- 3.3.4. Dijagnostika
- 3.3.5. Liječenje

3.4. TRIHOTIODISTROFIJA

- 3.4.1. Epidemiologija
- 3.4.2. Etiopatogeneza
- 3.4.3. Klinička slika
- 3.4.4. Dijagnostika
- 3.4.5. Liječenje

4. FOTOOSJETLJIVOST UZROKOVANA KROMOSOMSKOM NESTABILNOŠĆU

4.1. BLOOMOV SINDROM

- 4.1.1. Epidemiologija
- 4.1.2. Etiopatogeneza
- 4.1.3. Klinička slika
- 4.1.4. Liječenje

4.2. ROTHMUND-THOMSONOV SINDROM

- 4.2.1. Epidemiologija
- 4.2.2. Etiopatogeneza
- 4.2.3. Klinička slika
- 4.2.4. Liječenje

5. FOTOLENZITIVNOST UZROKOVANA KEMIJSKIM TVARIMA I LIJEKOVIMA

5.1. EGZOGENO UZROKOVANA FOTOLENZITIVNOST

- 5.1.1. Epidemiologija
- 5.1.2. Etiopatogeneza
- 5.1.3. Klinička slika
- 5.1.4. Dijagnostika
- 5.1.5. Liječenje

5.2. ENDOGENO UZROKOVANA FOTOLENZITIVNOST

6. DERMATOZE KOJE SU POGORŠANE DJELOVANJEM UV ZRAČENJA

ZAHVALE

LITERATURA

ŽIVOTOPIS

SAŽETAK

Sunčeva svjetlost cjelokupni je spektar elektromagnetskog zračenja koji se sastoji od vidljivog (50 %), infracrvenog (40 %) i ultraljubičastog spektra (10 %). Upravo je ultraljubičasti spektar zračenja biološki najaktivniji. Na temelju valnih duljina, UV zračenje dijeli se na UVC (40 – 280 nm), UVB (280 – 315 nm) i UVA (315 – 400 nm). Prema odgovoru kože na sunčevo svjetlo, razlikuje se šest tipova kože (fototipova) prema Fitzpatricku (I – VI). Svi fototipovi kože reagiraju na sunčevu svjetlost jer koža sadrži molekule (kromofore) koje su sposobne upijati ultraljubičasto (UV) zračenje ili vidljivu svjetlost. Ta apsorbirana energija zatim se ponovno bezopasno emitira kao biološki neaktivno zračenje ili se preusmjerava na pokretanje fotokemijskih reakcija. Nukleinske kiseline najprisutnije su kromofore i mogu uzrokovati promjene izazvane UV zračenjem. Fotodermatoze (FD) čine veliku skupinu bolesti čije je zajedničko obilježje patološki obrazac reagiranja na izloženost sunčevu svjetlu. Prema novoj klasifikaciji, FD su podijeljene u četiri velike skupine: imunološki posredovane FD, fotoosjetljivost uzrokovana nasljednim defektima u DNA popravku, fotoosjetljivost uzrokovana kromosomskom nestabilnošću i fotoosjetljivost uzrokovana kemijskim tvarima i lijekovima. Prema učestalosti, polimorfna svjetlosna erupcija (PMLE) najčešća je imunološki posredovana FD; fotoosjetljivosti uzrokovane kromosomskom nestabilnošću ili lijekovima i kronični aktinični dermatitis, ovisno o populaciji, su nešto rjeđe, a solarna urtikarija je relativno rijetka. Svi ti oblici bolesti imaju značajan negativan učinak na kvalitetu života bolesnika. Sustavan pristup pacijentu koji uključuje anamnezu, fizikalni pregled, fototestiranje i laboratorijske testove važni su u dijagnostici bolesnika s FD. Za sve skupine FD osnova liječenja je prevencija koja uključuje zaštitu od sunca.

Ključne riječi: fotodermatoze, UVA, UVB, UVC, fotoosjetljivost.

SUMMARY

PHOTODERMATOSES

Sunlight is the full spectrum of electromagnetic radiation, consisting of visible light (50%), infrared (40%), and ultraviolet spectrum (10%). The ultraviolet spectrum is the most biologically active. Based on wavelengths, UV radiation is divided into UVC (40-280 nm), UVB (280-315 nm), and UVA (315-400 nm). According to the skin's response to sunlight, there are six skin types (phototypes) classified based on the Fitzpatrick scale (I-VI). All skin phototypes react to sunlight because the skin contains molecules (chromophores) capable of absorbing ultraviolet (UV) radiation or visible light. This absorbed energy is then harmlessly re-emitted as biologically inactive radiation or redirected to initiate photochemical reactions. Nucleic acids are the most prevalent chromophores and can cause changes induced by UV radiation. Photodermatoses represent a large group of diseases characterized by a pathological pattern of response to sun exposure. According to the new classification, photodermatoses are divided into four major groups: immune-mediated photodermatoses, photosensitivity caused by inherited defects in DNA repair, photosensitivity caused by chromosomal instability, and photosensitivity induced by chemicals and medications. Polymorphic light eruption (PMLE) is the most common immune-mediated photodermatosis. Photosensitivity caused by chromosomal instability, drug-induced photosensitivity, and chronic actinic dermatitis are also common, depending on the population, while solar urticaria is relatively rare. All these forms of the disease have a significant negative impact on the patient's quality of life. A systematic approach, including medical history, physical examination, phototesting, and laboratory tests, is important in diagnosing patients with photodermatosis. Prevention is one of the fundamental parts of treatment for all photodermatosis groups which includes sun protection.

Keywords: photodermatoses, UVA, UVB, UVC, photosensitivity.

1. UVOD

Sunčeva svjetlost sastoji se od kontinuiranog spektra elektromagnetskog zračenja koje je podijeljeno u tri glavne regije valnih duljina: ultraljubičasto (UV), vidljivo i infracrveno (1). Polovicu zračenja koje doseže površinu Zemlje čini vidljiva svjetlost, drugu polovicu infracrveno zračenje, a samo 1 % UV zračenje (2). Kada valne duljine kraće od 100 nm dopiru do vanjske atmosfere Zemlje (stratosfere), one pretvaraju kisik u ozon. Ozon djeluje tako da prigušuje UV zračenje, apsorbirajući sve valne duljine kraće od 290 nm (4). UV zračenje dijeli se na UVA (400 – 315 nm), UVB (315 – 280 nm) i UVC (280 nm). Od ukupnog UV zračenja koje dopire do Zemljine površine više od 95 % je UVA, a 2 – 5 % UVB (5). Kako stratosferski ozon apsorbira sve valne duljine kraće od 290 nm, gotovo sva UVC i većina UVB zračenja ne dosežu površinu Zemlje. Dubina prodiranja UV zračenja u kožu ovisi o valnoj duljini: što je valna duljina dulja, to je dublje prodiranje u kožu (2). Tako je dokazano da UVA zračenje dopire do dermisa, uključujući i njegove dublje dijelove, dok se većina UVB zračenje apsorbira u epidermisu i samo mali dio dopire u gornje dijelove dermisa (oko 10 %). UVC zračenje, ako dosegne površinu Zemlje, apsorbirat će se ili reflektirati u rožnatom sloju i gornjim slojevima epidermisa (4). Određena valna duljina može imati biološki učinak u sloju do kojeg ne dopire. Jedan od mehanizama djelovanja jest izlučivanje proinflammatoryh medijatora u epidermisu koji mogu uzrokovati naknadne učinke u dermisu i potkožnom masnom tkivu (6). Dio UV zračenja koji dopire do kože apsorbiraju biomolekule zvane kromofore. Specifične valne duljine UV ili vidljivog zračenja koje te biomolekule apsorbiraju određene su elektronskom strukturom molekule. Apsorpcijski spektar određuje vjerojatnost da će molekulu pobuditi određena valna duljina, dok apsorpcijski maksimum definira valnu duljinu na kojoj je apsorpcija najvjerojatnija. Upijanjem UV zračenja, kromofora prelazi u pobuđeno stanje, regulirajući fotokemijsku reakciju koja proizvodi fotoprodukt (2,6). Fotoprodukti pokreću niz složenih biokemijskih odgovora kao što je stvaranje ionskih tokova, inicijacija replikacije deoksiribonukleinskih kiselina (DNA) i indukcija ili inaktivacija enzimskih reakcija. Ovi odgovori uzrokuju različite stanične promjene kao što su proliferacija, mutageneza i gubitak površinskih

markera stanice (5). Fotokemijska reakcija može izravno mijenjati kromofore ili posredno mijenjati ostale molekule prijenosom energije. Za UVB zračenje najvažnija je kromofora DNA molekula, dok za kromofore koje apsorbira UVA zračenje i vidljivu svjetlost najvažnija je molekula porfirin (7). Bitno je poznavati apsorpcijski spektar molekula za bolje razumijevanje fotobioloških posljedica UV apsorpcije, kao i fotomutagenezu DNA UVB zrakama, učinkovitost UV filtera u kremama za zaštitu od sunca i izazivanje fotodermatoza određenim valnim duljinama UV zračenja (2). Prema Fitzpatricku, razlikujemo šest tipova kože s obzirom na reakciju koja se na njoj pojavljuje nakon 30 minuta izlaganja sunčevoj svjetlosti: od najsvjetlijeg (tip I) do najtamnijeg (tip VI) tipa. Tip I uvijek razvija opekline, a nikada pigmentaciju, tip II obično razvija opekline i ponekad pigmentaciju, tip III rijetko razvija opekline te umjereno tamni, tip IV imaju osobe koje brzo i lako potamne, a vrlo se rijetko razvijaju opekline. Tip V nalazimo kod osoba s izrazito tamnom kožom (npr. Indijci, Latinoamerikanci, Arapi). Tip VI imaju osobe crne rase koje nikad ne izgore. Akutne promjene uzrokovane UV zračenjem nastaju kada doza UV zračenja nadmaši minimalnu eritemsku dozu (eng. *minimal erythmal dose*, MED). Tada se na koži pojavljuju promjene koje, ovisno o intenzitetu UV zračenja, mogu varirati od eritema do teških opekline s mjehurima (2). UV zračenje utječe na niz različitih zbivanja u organizmu, kao što su fotooštećenje DNA, imunosupresija i sinteza vitamina D. Sve je više dokaza da je DNA najvažnija ciljna kromofora za mnoge akutne i kronične posljedice uzrokovane izlaganjem UV zračenju (4). Apsorpcijom UVB zračenja dolazi do stvaranja kovalentnih veza između susjednih molekula timidina te se stvaraju fotoprodukti kao što su pirimidinski dimeri (5, 7) koji mogu uzrokovati mutaciju DNA (6). Kronično izlaganje UV zračenju uzrokuje ireverzibilne, kronično-degenerativne ili proliferativne promjene kože. Prodiranjem UV zračenja duboko u kožu dolazi do gubitka kolagena I, taloženja degenerativnog elastičnog materijala unutar dermisa (nastaje tzv. aktinična elastoza), što uzrokuje ubrzano starenje kože poznato kao fotostarenje (eng. *photoaging*) (2, 5). Ovo vanjsko starenje kože uzrokovano dugotrajnim izlaganjem UV zračenju glavni je čimbenik rizika za razvoj tumora kože. Kancerogena svojstva UV zračenja kratkih valnih duljina, posebno UVB-a, dobro su utvrđena, a dokazan je i kancerogeni učinak

UVA zračenja (5). Fotodermatoze (FD) predstavljaju veliku skupinu bolesti kojima je zajedničko obilježje patološki obrazac reagiranja na izloženost sunčevu svjetlu (8). Prema jednoj od novije prihvaćenih klasifikacija, FD su podijeljene u četiri velike skupine: imunološki posredovane FD, fotoosjetljivost uzrokovana nasljednim poremećajima u DNA popravku, fotoosjetljivost uzrokovana kromosomskom nestabilnošću i fotoosjetljivost uzrokovana kemijskim tvarima i lijekovima (2). Među najčešće imunološki posredovane dermatoze ubrajaju se aktinički prurigo (AP), solarna urtikarija (SU), polimorfna svjetlosna erupcija (eng. *polymorphous light eruption*, PMLE), *hydroa vacciniforme* (HV), i kronični aktinični dermatitis (CAD). Najčešće fotoosjetljivosti uzrokovane nasljednim defektima u DNA popravku su *xeroderma pigmentosum* (XP), Cockayneov sindrom (CS), sindrom UV osjetljivosti (engl. *UV Sensitivity Syndrome*) (UVSS) te trihotiodistrofija (TTD). Bloomov sindrom (BS) i Rothmund-Thomsonov sindrom (RTS) najčešće su fotoosjetljivosti uzrokovane kromosomskom nestabilnošću. Fotoosjetljivost koja nastaje kao rezultat utjecaja kemijskih tvari ili lijekova, ovisno o podrijetlu tih tvari, dijeli se na FD uzrokovane endogenim ili egzogenim agensima. U endogeno uzrokovane FD ubrajaju se pelagra, koja nastaje zbog nedostatka vitamina B3, te porfirije, bolesti uzrokovane poremećajem biosinteze hema. Fotoosjetljivost uzrokovana egzogenim agensima (npr. lokalno ili sustavno primijenjeni lijekovi) može rezultirati fototoksičnom ili fotoalergijskom reakcijom kože (8, 9).

2. IMUNOLOŠKI POSREDOVANE FOTOOSJETLJIVOSTI

2.1 AKTINIČNI PRURIGO

Aktinični prurigo (AP) rijedak je oblik idiopatske fotodermatoze koja se vidi na fotoeksponiranoj koži, na licu, vratu i dorzalnoj površini gornjih ekstremiteta; a u manjoj mjeri i na fotoneeksponiranim dijelovima kože(10). Grabczynska i sur. smatraju AP kliničkom varijantom PMLE s drugačijom genetskom osnovom (12). Međutim, zbog svoje jedinstvene kliničke prezentacije, većina latinoameričkih dermatologa smatra AP zasebnim entitetom (13). Robert

Willan bio je prvi autor koji je opisao AP uzrokovanu suncem kao *eczema solaris* (14). Međutim, izvještaj Jonathana Hutchinsona o „ljetnom prurigu“ iz 1878. smatra se primarnom referencom za ovu bolest (15), iako opisani slučajevi nisu u potpunosti odgovarali svim kliničkim karakteristikama AP-a (16). Godine 1956., Robert Brandt prvi je identificirao obiteljsku sklonost kod pacijenata s AP-om (17). Pojam *actinic prurigo* prvi je put upotrijebio Londono iz Kolumbije, u publikaciji na španjolskom jeziku 1960. godine (18). Godine 1977. Calnan i Meara koristili su pojam „aktinični prurigo“ za grupu britanskih pacijenata s navedenom bolesti, navevši da se AP treba jasno razlikovati od PMLE (19).

2.1.1. Epidemiologija

AP se pretežno vidi u domorodačkim plemenima iz Sjeverne, Srednje i Južne Amerike te Latinoamerike. Kod većine se bolesnika vidi regresija promjena sa selidbom u krajeve na nižoj nadmorskoj visini. Obiteljska anamneza često je pozitivna u zatvorenim zajednicama: zabilježena je u 75 % slučajeva američkih Indijanaca, 50 % u Ujedinjenom Kraljevstvu i do 25 % u Meksiku (20). Bolest prevladava kod fototipova kože III do V, češća je kod žena s omjerom između 2:1 i 4:1 (21). AP obično počinje u djetinjstvu (6 – 8 godina) ili do 20. godine života. Opisana je i odrasla verzija AP-a, čiji su slučajevi često postojaniji. Spontana remisija može se dogoditi, osobito u slučajevima ranog početka bolesti, međutim, AP je najčešće perzistirajuća bolest obilježena akutnim pogoršanjima (22).

2.1.2. Etiopatogeneza

Patogeneza AP-a nije poznata, ali je jasno povezana s izlaganjem suncu, što se očituje u raspodjeli kožnih lezija, razlikama u aktivnosti bolesti tijekom ljetnog i zimskog perioda te mogućnosti izazivanja lezija primjenom UV zračenja (23). Najprihvaćenija teorija o patogenezi AP-a je odgođena reakcija preosjetljivosti na neidentificirani autoantigen induciran UV zračenjem, koja se javlja kod genetski osjetljivih pojedinaca (22). Ovu hipotezu podržava nalaz CD4 + T stanica i memorijskih T limfocitnih stanica u bioptatu kože pacijenata s AP-om (24), abnormalne reaktivnosti limfocita AP-a protiv UV-ozračenih keratinocita (25), te postojanje

veće reaktivnosti autoantitijela na koži i intenzivniji proliferativni odgovori na izolirane autologne kožne antigene kod pacijenata s AP-om u usporedbi s kontrolama (26). Torrez-Alvarez i sur. dokazali su postojanost Langerhansovih stanica u epidermisu pacijenata s AP-om pri izlaganju UV zračenju, dok se kod zdravih pojedinaca broj tih stanica smanjuje u ozračenju koži (27). Ovaj rezultat sugerira postojanost stanica koje prezentiraju antigene, što bi moglo rezultirati pojačanom upalnom reakcijom i otpornošću na UV-induciranu imunosupresiju. Studija koja je uspoređivala gustoću Langerhansovih stanica u lezionalnoj koži i koži bez lezija pokazala je da je gustoća Langerhansovih stanica niža u koži s lezijama (28). Arrese i sur. pokazali su da postoji visoka imunoreaktivnost tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa ($TNF\alpha$) u keratinocitima u suprabazalnom sloju kože pacijenata s AP-om te je zaključeno da UV zračenje kod osoba genetski predisponiranih za AP može potaknuti prekomjernu proizvodnju $TNF\alpha$ u keratinocitima bazalnog sloja, što dovodi do razvoja lezija (29). Managé i sur. utvrdili su da humanih leukocitni antigeni (HLA), i to HLA-DR4 i DRB1*0407, mogu modificirati odgovor pacijenata na antigene inducirane sunčevom svjetlošću i doprinijeti izražavanju bolesti (30), premda HLA nije nužan za razvoj AP-a (31). AP je povezan s određenim etničkim skupinama Sjeverne i Južne Amerike te navedeno može ukazivati na genetsku predispoziciju. Postoje izvještaji o nekoliko HLA koji su povezani s AP-om (32). HLA tipizacija kod domorodačkih Amerikanaca pokazuje izražajnost za B40 i Cw3, kao i A3, A24 i Cw4, što naglašava nasljednu prirodu bolesti u ovoj populaciji (9). Usprkos tome što je AP snažno povezan s HLA-DR4 (DRB1*0407), bolest se može pojaviti i u odsutnosti ovog HLA podtipa. Grabzynska i sur. navode mogućnost da postoje i drugi geni u HLA-DR regiji ili njezinoj blizini koji mogu pridonijeti osjetljivosti na AP (33). Hawk je predložio da je AP trajni oblik PMLE-a, u prisutnosti predisponirajućih haplotipova i pod utjecajem okolišnih čimbenika (34). Ovu teoriju podržavaju prijavljeni slučajevi koegzistencije PMLE-a i AP-a ili progresije PMLE-a u AP-u i obrnuto (12). Međutim, važno je napomenuti da kombinacija PMLE-a, HLA-DR4 i pozitivne obiteljske anamneze AP-a nije uvijek povezana s razvojem bolesti (35). Stoga, latinoamerički dermatolozi smatraju AP zasebnim entitetom (13). U Engleskoj pacijenti s PMLE-om u nisu pokazali povezanost s određenim HLA, što sugerira

da se HLA-DR4 (DRB1*0407) može koristiti kao marker za razlikovanje ovih dviju bolesti (32). Može se pretpostaviti da HLA aleli mogu imati uzročnu ulogu u određivanju odgovora na peptidni antigen, induciran sunčevim zračenjem, koji bi mogao pokrenuti kožnu reakciju (32).

2.1.3. Klinička slika

Aktinični prurigo počinje u djetinjstvu (6 – 8 god), obično se povlači tijekom puberteta, no može trajati i doživotno, uz genetsku komponentu (11). Klinički se, na fotoeksponiranim dijelovima kože, nakon izlaganja suncu vide perzistirajuće, intenzivno pruritične, simetrično, diseminirano ili gusto raspoređene eritematozne, plosnate i poligonalne papule ili noduli. Sekundarno mogu nastati ekzorirane papule i noduli, hemoragične kruste, ekcematoidne i lihenificirane promjene. Pruritus je dominantan simptom zbog kojeg je smanjena kvaliteta života (20). Nakon regresije mogu zaostati linearni ili udubljeni ožiljci. U teškim i kroničnim slučajevima, određena područja lica mogu biti zadebljana, a može se pojaviti i alopecija obrva te *facies leonina* (36). Najčešće lokalizacije zahvaćanja AP-a su lice (često centrofacijalno), vrat, uši, V-područje presternalne regije, ekstenzorni dijelovi ruku, podlaktica i potkoljenica te dorzumi šaka, odnosno fotoeksponirana koža, a u manjoj mjeri i pokriveni dijelovi tijela, posebno leđa i gluteus (36).

Drugi udruženi simptomi su heilitis (akutni, kronični i recidivirajući), koji može biti i jedina klinička manifestacija bolesti, te konjunktivitis. Navedeni simptomi su česta pojava posebice kod pacijenata u Sjevernoj i Latinskoj Americi. Heilitis je zabilježen kod 33 % do 85 % pacijenata, uglavnom zahvaća donju usnicu ili središnje područje gornje usne. Na usnicama se mogu raziti edem, deskvamacija, fisure, kruste, hiperpigmentacije i ulceracije. Intenzitet heilitisa varira od akutne faze s teškim eksudativnim lezijama i žućkastim, adherentnim krustama do kronične faze sa suhim i ljuskavim usnama. Zahvaćenost konjunktive uključuje hiperemiju, fotofobiju, pruritus i pojačano suzenje u akutnoj fazi te smeđu pigmentaciju, hipertrofiju papila i formaciju pseudopterigija u kroničnoj fazi. AP se obično pogoršava tijekom proljeća i ljeti, posebno u područjima umjerene klime, ali ne mora uvijek biti jasno povezan s

izlaganjem suncu. U tropskim regijama Latinske Amerike može perzistirati tijekom cijele godine (13).

2.1.4. Dijagnostika

Aktinički prurigo se dijagnosticira klinički, uz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled. Potrebno je učiniti dijagnostičku obradu koja uključuje kompletnu krvnu sliku, metabolički profil, vrijednosti porfirina, antinuklearna antitijela te vrijednosti anti-Ro i anti-La u krvi. Navedeni parametri su u granicama referentnih vrijednosti ili su negativni kod oboljelih od AP-a. *Patch* i *fotopatch* testovi redovito su negativni, osim ako je pacijent razvio kontaktni dermatitis ili fotoalergijski kontaktni dermatitis (20). HLA tipizacija korisna je za dijagnozu, osobito u populacijama gdje HLA-DR4 nije prevalentan, kao kod europskih bijelaca, posebno ako je prisutan podtip DRB1*0407. Međutim, nisu svi pacijenti s AP-om nositelji ovih HLA alela (35).

Pri postavljanju dijagnoze AP-a treba uzeti u obzir boluje li pacijent od atopijskog dermatitisa s fotosenzitivnošću, kroničnog aktiničnog dermatitisa i PMLE-a (32). Većina pacijenata s atopijskim dermatitisom ima karakteristične kožne manifestacije, međutim, kod nekih se dermatitis može pogoršati izlaganjem sunčevom zračenju. U tim slučajevima, osobna i/ili obiteljska anamneza atopije, rani početak bolesti, suhoća kože, dobra reakcija na lokalne ili sustavne kortikosteroide te emolijense mogu pomoći u razlikovanju od AP-a. Pacijenti s kroničnim aktiničnim dermatitisom klinički se prezentiraju s eritematoznim papulama, plakovima i lihenifikacijom na područjima izloženim suncu te mogu imati pozitivnu reakciju na više kontaktnih fotoalergena i češće je kod starijih muškaraca. Dijagnostički kriteriji temelje se na rezultatima fototestova s abnormalno niskom reakcijom na UVB, UVA ili vidljivo svjetlo. Histopatološke promjene variraju od gustog limfocitnog upalnog infiltrata do infiltrata s atipičnim mononuklearnim stanicama koje nalikuju limfomu. PMLE može se pojaviti u različitim dijelovima svijeta te pogađa sve rase. Manje je učestala u latinoameričkim zemljama, vjerojatno zbog cjelogodišnje izloženosti populacije sunčevoj svjetlosti. Ostale bolesti poput

diskoidnog lupusa eritematozusa i limfocitnog infiltrata klinički su prepoznatljive, stoga se rijetko miješaju s AP-om (32). Biopsije kože pacijenata s AP-om nisu specifične. U ranim lezijama postoji epidermalna spongioza, diskretna akantoza i dermalni perivaskularni mononuklearni stanični infiltrat s povremenim eozinofilima, ali za razliku od PMLE-a, papilarni edem obično nije prisutan. Kasnije se mogu vidjeti kruste, izraženija akantoza, varijabilna lihenifikacija, ekskoriacije, fokalna dermalna papilarna fibroza i veći mononuklearni stanični infiltrat. Navedene su značajke nespecifične i mogu nalikovati kroničnom dermatitisu, prurigu nodularis ili, vrlo rijetko, kožnom B-staničnog limfomu. Dermalni limfoidni folikuli zabilježeni su u bioptičkim uzorcima s usana. Nalazi direktne imunofluorescencije su negativni (37). Bioptički uzorci s usana uključuju ulceracije epidermisa s krustama, hiperkeratozu, parakeratozu, akantozu, spongiozu, vakuolarnu degeneraciju bazalnog sloja i gusti dermalni limfocitni ili limfoplazmacitni infiltrat koji formira dobro definirane limfoidne folikule, s promjenjivim brojem eozinofila i melanofaga. Ovi nalazi poznati su kao folikularni heilitis (13). Kod konjunktivitisa vidi se epitelna hiperplazija naizmjenično s atrofijom, vakuolizacija bazalnog sloja i proširene kapilare u dermisu. Slično kao i kod biopsije sluznice usana, često se uočava gust limfocitni infiltrat koji formira limfoidne folikule (do 88 % slučajeva) (13).

2.1.5. Liječenje

Kao i kod svake FD, prva i osnovna mjera za kontrolu AP-a je izbjegavanje izlaganja suncu uz odgovarajuću fotoprotekciju. U mnogim je slučajevima prvo potrebno liječiti druge bolesti povezane s AP-om, poput kontaktnog dermatitisa i impetiga (10). Liječenje je simptomatsko. Topikalni kortikosteroidi učinkoviti su kod blažih oblika bolesti za kontrolu svrbeža i liječenje ekcematoznih lezija te ih treba primjenjivati kratkotrajno (10, 38). Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se primjenjivati duže vrijeme (39). U fazama akutnog pogoršanja bolesti mogu se primjenjivati kratkotrajni ciklusi oralnih kortikosteroida (0,5 – 1 mg/kg), ali obično ne dolazi do potpune remisije bolesti (32). Oralni histaminici primjenjuju se zbog ublažavanja svrbeža (32). Fototerapija, posebno uskospektralna UVB, uspješno se primjenjuje kod nekih pacijenata, no terapijski je učinak ograničen. Početna doza obasjavanja obično je 50 % MED-

a, s povećanjem od 20 % pri svakom posjetu ako nema eritema ili novih lezija (40). Ključna terapija za teške i rezistentne slučajeve AP-a jest oralni talidomid (50 – 100 mg noću) koji se primjenjuje nekoliko tjedana do remisije, a zatim se doza smanjuje (25 – 50 mg svake druge ili treće noći) (37). Teratogenost i periferna neuropatija kao moguće nuspojave zahtijevaju pažljiv odabir pacijenata za terapiju talidomidom. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom terapije. Skrining za perifernu neuropatiju obično se provodi prije početka liječenja i nastavlja tijekom trajanja terapije (41). Druge moguće sistemske terapije uključuju kortikosteroide, azatioprin, ciklosporin, dupilumab i lenalidomid ili pomalidomid. U usporedbi s talidomidom, navedeni lijekovi uzrokuju znatno manji umor te manje neuropatija (3).

2.2. HYDROA VACCINIFORME

Hydroa vacciniforme vrlo je rijedak fotosenzitivni poremećaj nepoznate etiologije koji se pojavljuje u djetinjstvu. Prvobitno ga je opisao Bazin 1862. godine kao benigni poremećaj zbog izostanka sistemskih simptoma i spontane regresije bolesti u adolescenciji i mladosti (43) . Međutim, teži oblik je opisan kod djece iz Latinske Amerike i Azije pod nazivom *hydroa vacciniforme-like lymphoma* (44). *HV-like lymphoma* povezan je s Epstein-Barr virusom (EBV) i danas se klasificira kao podskupina EBV+ T-staničnih limfoproliferativnih poremećaja u djetinjstvu te je 2008. godine uključena u WHO klasifikaciju limfoma (44).

2.2.1. Epidemiologija

HV smatra se dječjom bolešću bimodalne učestalosti u ranom djetinjstvu (1 – 7 godina) te u pubertetu (12 – 16 godina). Poremećaj se može povući tijekom adolescencije ili rane odrasle dobi. Obiteljski slučajevi rijetko su zabilježeni (45). Najčešće se pojavljuje sezonski u proljetnim i ljetnim mjesecima zbog češćeg izlaganja suncu. Češće zahvaća dječake i osobe svjetlije tipa kože, dok je kod osoba tamnijeg tipa kože veća vjerojatnost da će razviti *HV-like lymphoma* (43).

2.2.2. Patogeneza

HV uzrokovana je UV zračenjem, i to UVB zračenjem i dulje valne duljine UVA (45, 46). Međutim, točna patogeneza nije poznata i smatra se da je multifaktorijalna (42). Učinak kromofora na razvoj nije jasan, navodi se defekt popravka DNA, te razvoj fotoprodukata koji uzrokuju oštećenje tkiva (47, 48). Pacijenti koji imaju *HV-like lymphoma* izloženi su učinku genetskih i/ili okolišnih čimbenika. Važna je povezanost s EBV-a koji se očituje u kožnim lezijama. Pretpostavlja se da reaktivacija virusa dovodi do pojave bolesti. Razvojem EBV infekcije, EBV-inficirane citotoksične T stanice ili NK stanice lokalno se regrutiraju i uzrokuju oštećenje tkiva (42). Patohistološki se vidi intradermalna spongiozna vezikulacija koja sadrži fibrin i upalne stanice, konfluentna epidermalna i fokalna gornja dermalna nekroza te retikularna degeneracija keratinocita. Rane lezije mogu imati varijabilno gust infiltrat limfocitocita pomiješan s neutrofilima, nakon čega slijedi neutrofilna invazija (49). Osim karakterističnih histoloških značajki klasičnih lezija, u lezijama *HV-like lymphoma* vide se difuzne atipične limfocitne populacije, perivaskularni ili vaskulitični angiotropizam i povremeni epidermotropizam (50).

2.2.3. Klinička slika

Klinički se, unutar nekoliko sati nakon izlaganja suncu, na foto-eksponiranim područjima - ušima, nosu, obrazima, prstima, stražnjim dijelovima ruku i podlaktica, razviju simetrične, pruritične ili eritematozne makule. Nakon nekoliko sati razviju se papulovezikule, vezikule ili plakovi okruženi vezikulama ili hemoragičnim bulama. Nakon nekoliko dana, lezije postaju umbilicirane i sekundarno pokrivene krustama. Hemoragične lezije zarastaju tijekom nekoliko tjedana, ostavljajući pojedinačne ili konfluirajuće, teleangiektatičke varioliformne, često depigmentirane ožiljke (44).

Suprotno tome, pacijenti koji boluju od *HV-like lymphoma* razviju edem lica, brojne vezikule, velike nekrotizirajuće ulkuse i ožiljke na fotoeksponiranoj i fotoneeksponiranoj koži. Sistemski simptomi mogu biti febrilitet, glavobolja, limfadenopatija i hepatosplenomegalija (51). Osim

navedenih simptoma, vidi se i razvoj težih HV-sličnih papulonodula (i na fotoneeksponiranim dijelovima kože), oralnih i labijalnih ulceracija i panikulitis. Također, pacijenti imaju i komplikacije povezane s EBV-prosjetljivošću na ubode komaraca, povećanim NK limfocitima, hemofagocitnom limfohistiocitozom s leukopenijom, trombocitopenijom i povišenim jetrenim transaminazama te kroničnom aktivnom EBV infekcijom (3). Bolest se najčešće povlači u odrasloj dobi, a recidiv je najčešće u proljeće. Pacijenti s HV imaju psihosocijalne i emocionalne tegobe jer su najviše ograničeni u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Nadalje, trajni ožiljci značajno utječu na izgled pacijenta (52). Klinički tijek limfoma sličnog *hydroa vacciniiforme* agresivan je i visoke je smrtnosti te je potrebno dugotrajno praćenje od najmanje 10 godina nakon dijagnoze, čak i ako bolest u početku uđe u remisiju (50).

2.2.4. Dijagnostika

Osnova za dijagnozu HV temelji se na kliničkim i histopatološkim nalazima. Za razlikovanje HV od *HV-like lymphoma* koriste se laboratorijski testovi: hematološki i jetreni nalazi, postotak NK podskupine limfocita, *T-cell receptor gene rearrangement*, anti-EBV titar te prisutnost EBV DNA u perifernoj krvi (51). Diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir eritropoetska protoporfirija, vezikularna PMLE, AP, sistemski lupus eritematosus, dječje porfirije i herpes simplex (43).

2.2.5. Liječenje

Prevenција bolesti, fotoprotekcija, fotoprotektivna odjeća te zatamnjeni prozori su esencijalni (43). Savjetuje se nositi naočale s UV zaštitom. Važno je da se pacijente educira o strogom izbjegavanju sunca tijekom podnevnih sati i pravilnoj zaštiti od sunca. Pri liječenju erozija nastalih pucanjem vezikula i hemoragičnih krusta primjenjuju se antibiotski pripravci i opće mjere za zacjeljivanja rana. Zaštita od svjetla u UVB rasponu neučinkovita je (3). Klorokin, β -karoten, riblje ulje u prehrani, antimalarici, profilaktička primjena fototerapije ultraljubičastog B (UVB) zračenja i fotokemoterapije (PUVA) učinkoviti su, dok djelotvornost talidomida, azatioprina i ciklosporina nije dokazana. U teškim se slučajevima mogu koristiti i sistemski kortikosteroidi (43). Fotokemoterapija (PUVA) u proljeće prije početka sunčane sezone može

imati profilaktički učinak. Primjena piridoksina 600 mg/dan i β -karotena u teškim slučajevima s glukokortikoidima također je moguća terapija (3). Sistemske terapije poput talidomida i interferona također se koriste za *HV-like lymphoma*, dok liječenje EBV+ T-staničnog limfoma uključuje sistemska kemoterapiju i alogeničnu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (53).

2.3. KRONIČNI AKTINIČNI DERMATITIS

Kronični aktinični dermatitis kronična je perzistirajuća fotodermatoza koja zahvaća područja kože izložena suncu, a u manjoj mjeri i pokrivene dijelove kože. Izazvana je UV zračenjem, a ponekad i izlaganjem vidljivoj svjetlosti. CAD predstavlja reakciju preosjetljivosti na endogene fotoinducirane antigene. Prvi opis stanja nalik CAD-u zabilježio je Haxthausen 1933. godine (54), a zatim su ga 1960-ih godina opisali Wilkinson u Velikoj Britaniji te Jillson i Baughman u SAD-u, pri čemu su nazvali to stanje „perzistentnom svjetlosnom reakcijom“ (3). Godine 1969. opisan je njegov teži oblik, aktinički retikuloid, a ubrzo nakon toga i dvije blaže varijante, fotosenzitivni ekcem i fotosenzitivni dermatitis (3). Godine 1979. Hawk i Magnus uveli su sadašnji sveobuhvatni termin: kronični aktinični dermatitis (55).

2.3.1. Epidemiologija

CAD relativno je rijetka bolest zabilježena u Sjedinjenim Državama, Europi, Aziji i Africi, s povećanom incidencijom tijekom ljetnih mjeseci kada je izloženost suncu najveća. Najčešće pogađa muškarce starije od 50 godina koji rade ili borave na otvorenom, međutim, CAD se sve češće dijagnosticira kod mlađih žena. Pojavljuje se kod svih tipova kože, iako se u Sjedinjenim Državama češće prijavljuje kod osoba s Fitzpatrick tipovima kože V i VI (56). Kod pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu, ali ne i kod onih u Sjedinjenim Državama ili Japanu, CAD može biti povezan s kontaktnom alergijom ili foto-kontaktnom alergijom na oleorezine biljaka iz porodice *Compositae*, skupinu alergena koji se prenose zrakom, vjerojatno uzrokovanih izlaganjem tijekom vrtlarenja (57). Nema nasljedne sklonosti. Prijavljena je

povezanost s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) u skupini pacijenata koji su mlađi od pacijenata s CAD-om bez HIV infekcije (58).

2.3.2. Etiopatogeneza

Izvorno se ova bolest nazivala perzistentom svjetlosnom reakcijom. Fotoalergijski dermatitis razvija se u kroničnu perzistentnu fotosenzitivnost. Za tijek je bolesti karakteristično da se sekundarna fotosenzibilizacija dodaje na već postojeću kroničnu upalnu dermatozu. Pacijenti koji razviju CAD često imaju povijest atopijskog ekcema, a jedna teorija podržava ulogu pojačane funkcije kožnog imunostava sekundarno zbog postojećeg atopijskog ekcema koji omogućuje prepoznavanje endogenog fotoinduciranog alergena u koži (59). Ova teorija sugerira da UVA-ovisno kovalentno vezanje haptena na endogeni protein dovodi do reakcije preosjetljivosti odgođenog tipa. U ovom slučaju, samo elektromagnetsko zračenje dovoljno je za održavanje dermatitisa bez daljnjeg unosa alergena. Male količine svjetla, koje prodiru čak i kroz tanku odjeću, dovoljne su za razvoj kronične upale kože, čak i na pokrivenim dijelovima tijela. Patomehanizam je nejasan. CAD se u početku najčešće opisivao među osobama koje provode puno vremena na otvorenom. Međutim, značajan broj pacijenata, posebno onih s tamnijim fototipovima kože, nema povijest čestih aktivnosti na otvorenom. Ekcematoidni klinički i histološki izgled CAD-a, dermalni infiltrat primarno CD8+ T limfocita i obrazac aktivacije adhezivnih molekula blisko oponašaju reakciju preosjetljivosti odgođenog tipa koja se vidi kod alergijskog kontaktnog dermatitisa (58). Navedeno sugerira da je CAD vjerojatno reakcija na endogene, fotoinducirane, kožne antigene.

2.3.3. Klinička slika

Kronični, lihenificirani dermatitis razvija se na dijelovima kože izloženima svjetlu, ali može se javiti i na koži koja je pokrivena odjećom, ali nedovoljno zaštićena. Koža je eritematozna, zadebljana i naborana s pruritičnim i lihenificiranim papulama ili plakovima. Svrbež dovodi do ekskrijacija. U ekstremnim slučajevima, javlja se *facies leontina*, izgled lica poput lavaa, kao kod kožnih limfoma (3). CAD se može razviti na prethodno zdravoj koži i kod pacijenata s

fotoalergijskim kontaktnim dermatitisom, alergijskim kontaktnim dermatitisom i atopijskim dermatitisom ili rijetko nakon dugotrajne oralne fotosenzitivnosti uzrokovane lijekovima ili PMLE-a. Tijek bolesti je kroničan. S dužim trajanjem, osjetljivost na svjetlo se povećava. Ekcem se kontinuirano pojačava čak i pri najmanjim dozama svjetla. Vjerojatnost spontane remisije iznosi 10 % tijekom 5 godina, 20 % tijekom 10 godina i 50 % tijekom 15 godina (60). Pacijentima treba objasniti da njihova fotosenzitivnost može s vremenom nestati uz fotoprotekciju i izbjegavanje alergena. Moguća je maligna transformacija pseudolimfomatoznog CAD-a ili povezanost s drugim malignitetima (61 – 63), no navedeno nije dokazano u svim studijama (64). Stoga, CAD nije premaligno stanje, ali postoji povećani rizika od maligniteta uz imunosupresivnu terapiju (65).

2.3.4. Dijagnostika

Fototestiranje je ključno za postavljanje konačne dijagnoze CAD-a (66). Fototestovi izazivaju eritem, oticanje i izražene papularne reakcije na nižim dozama zračenja kod pacijenata s CAD-om nego kod zdravih osoba. Dolazi do smanjenja minimalne doze eritema u roku od 24 sata. Testiranje monokromatorom omogućuje procjenu pojedinačnih valnih duljina unutar UV-a i vidljivog spektra, što pomaže u određivanju točnih valnih duljina koje uzrokuju bolest kod pojedinaca i naknadnom optimiziranju njihova liječenja (67). Uzročni su valovi UVB (280 – 315 nm) kod gotovo svih pacijenata, UVA (315 – 400 nm) kod nekih te vidljiva svjetlost kod rijetkih slučajeva (59). Ako monokromator nije dostupan, solarni simulator koji djeluje kao izvor širokospektralnog zračenja može pomoći u dijagnostičkom procesu korištenjem filtera za razdvajanje UVB-a i cijelog spektra zračenja (68). Vrlo rijetko, rezultati zračenja mogu biti u granicama referentnih vrijednosti kratko vrijeme nakon pojave bolesti te može biti potrebno ponoviti testiranje nekoliko tjedana ili mjeseci kasnije ako postoji klinička sumnja na navedeno stanje. Indukcija ekcema moguća je primjenom širokospektralnog zračenja. U centrima bez monokromatora ili solarnog simulatora testiranje se može provesti korištenjem sunca kao izvora zračenja, a staklo se koristi kao filter za omogućavanje izlaganja UV spektru, uključujući UVB (68). Nedostatak ovog pristupa jest to što osobe osjetljive na toplinu mogu razviti eritem

kože, što je teško razlikovati od prave fotosenzitivnosti, a sunčeva svjetlost ima promjenjiv intenzitet, stoga nije idealan izvor za testiranje. *Patch* testiranje ključno je u dijagnostici CAD-a zbog bliske povezanosti s alergijskim kontaktnim dermatitisom. Sedamdeset i četiri posto pacijenata s CAD-om ima pozitivan *patch* test na jedan ili više alergena (69), često uobičajene alergene iz zraka ili topikalne lijekove (55). *Patch* testiranje tvarima iz lokalnog okruženja jest važno, biljke iz porodice *Compositae* (posebno krizanteme) (58), parfemi i kreme za sunčanje također se mogu uključiti. *Fotopatch* testiranje (za dermatitis izazvan kombinacijom kemijske tvari i UVA) bi trebalo provesti, posebno ako postoji osobna anamneza reakcije na proizvode za sunčanje. Međutim, ovaj test nije pouzdan kod pacijenata koji imaju abnormalnu reakciju eritema na vrlo niske doze UVA (<5 J/cm²) (68). U rijetkim slučajevima, pozitivni rezultati mogu umjesto toga ukazivati na fotokontaktni dermatitis, a rijetko otkriti samo slučajne fotoalergene koji mogu pogoršati, ali ne i uzrokovati bolest (66). U dijagnostici CAD-a savjetuje se učiniti kompletnu krvnu sliku, serološke testove za lupus, poput antinuklearnih antitijela (ANA) i anti-Ro/anti-La antitijela, koji bi trebali biti negativni. Diferencijalna krvna slika sa *Sezary-like* stanicama nije jedinstvena za CAD, već se nalazi i kod CTCL-a i malignog Sezaryjevog sindroma (66). Mogu biti prisutne kod eritrodermijskog CAD-a, ali omjer CD4 bit će nizak, a klonalnost T-stanica neće biti prisutna (70). Također, preporučuje se testiranje na HIV, posebno kod mlađih pacijenata, kod kojih CAD može biti prvi znak HIV-a (71). Diferencijalna dijagnoza uključuju reakciju na lijekove, alergijski ili fotoalergijski kontaktni dermatitis, kožni T-stanični limfom (CTCL) te bolesti vezivnog tkiva (*lupus eritematosus*). Pažljivo uzimanje anamneze, pregled morfologije i distribucije lezija te odgovarajuća fotobiološka i laboratorijska ispitivanja ključna su za postavljanje točne dijagnoze (72). Infiltrati kod CAD-a, za razliku od CTCL-a, pretežno su CD8+ stanice, a studije preuredbe gena za T-stanični receptor negativne su. Vrlo rijetko, primarni CTCL može se prezentirati s teškim CAD značajkama, stoga ga treba razmotriti ako je CAD potpuno otporan na liječenje (73). Ostale diferencijalne dijagnoze uključuju eritrodermiju, *mycosis fungoides* i kronični generalizirani atopijski ekcem. Histološki je prisutna epidermalna spongioza, limfocitna egzocitoza te površinski i duboki, često gusti, perivaskularni limfocitni dermalni stanični infiltrat koji često sadrži eozinofile i plazma

stanice (58). Uočava se hiperkeratoza, parakeratoza, manja papilomatoza i akantozna. Kod jače zahvaćenosti kože, često su prisutne erozije, fokalna epidermalna nekroza, Pautrierovi mikroapscesi poput epidermalnih staničnih kolekcija, depoziti fibrina na dermoepidermalnoj granici, dermalni neutrofili, vertikalno prugasti papilarni dermalni kolagen i/ili male, multinuklearne dermalne orijaške stanice. Uz to, gusti infiltrat, epidermalna limfocitna egzocitoza i nuklearni polimorfizam ponekad mogu ukazivati na histološku dijagnozu kožnog T-staničnog limfoma (CTCL).

2.3.5. Liječenje

Stroga fotoprotekcija ključna je u kontroli CAD-a, stoga treba upozoriti pacijente na zaštitu od izlaganja suncu. Savjetuje se primjena krema za sunčanje širokog spektra (UVA i UVB) s minimalnim zaštitnim faktorom 30, odjeća dugih rukava i šeširi širokog oboda te boravak u hladu između 10 i 16 sati. Na prozore se mogu postaviti zavjese ili UVA filteri kako bi se blokirala većina UV zračenja. Važno je napomenuti da nema dokaza da televizijski i računalni ekrani mogu pogoršati CAD (74). U ekstremnim slučajevima, umjetna rasvjeta na radnom mjestu ili kod kuće može biti dovoljna za kontinuirano održavanje ekcema. Topikalna ili povremena primjena oralnih kortikosteroida, zajedno s emolijensima, učinkovita je za kontrolu pogoršanja bolesti. Topikalni kalcineurinski inhibitori također se mogu koristiti u kontroli bolesti. Brojni prikazi liječenih pacijenata (75 – 78) podupiru terapijsku korist topičkog takrolimusa 0,1 % masti, jednom do dvaput dnevno. Takrolimus inhibira aktivaciju T-limfocita potiskivanjem Langerhansovih stanica (79). Slični rezultati postignuti su s topičkim pimekrolimusom, kremom za CAD (80). Sustavna imunosupresivna terapija često se koristi za raširenu ili rezistentnu bolest. Oralni kortikosteroidi (prednizon 0,5 – 1,0 mg/kg/dan) mogu se primjenjivati nekoliko tjedana u fazama pogoršanja. Kronična uporaba oralnih steroida ne savjetuje se zbog mogućeg razvoja brojnih nuspojava. Ostali lijekovi koji imaju dokazanu učinkovitost u liječenju CAD-a uključuju: ciklosporin (2,5 – 5 mg/kg/dan), azatioprin (1,0 – 2,5 mg/kg/dan) i mikofenolat mofetil (25 – 40 mg/kg/dan ili 1 – 2 g/dan) ; (81 – 83). Fotokemoterapija (PUVA) također je djelotvorna u liječenju CAD- a. Početak liječenja može biti otežan zbog moguće

osjetljivosti na UVA. Kombinacija sa sustavnim glukokortikoidima ili imunološkim supresivima (azatioprin) korisna je u ovoj početnoj fazi. Chen i sur. izvijestili su da dupilumab poboljšava refraktorni CAD (84). Dupilumab je ljudsko monoklonsko antitijelo imunoglobulina G4 koje se veže na alfa receptor interleukina-4, blokirajući signalizaciju interleukina-4 i interleukina-13. Indikacije za njegovu primjenu uključuju atopijski dermatitis, astmu i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (84).

2.4. SOLARNA URTIKARIJA

Solarna urtikarija rijedak je oblik fizikalne urtikarije koju karakterizira pojava urtika unutar 5 do 10 minuta nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti i koje nestaju unutar 1 do 2 sata. Ovaj poremećaj uzrokuje jaku nelagodu i može značajno ograničiti svakodnevne aktivnosti pacijenata zbog potrebe za izbjegavanjem sunčeve svjetlosti

2.4.1. Epidemiologija

SU rijetka je bolest koja čini manje od 0,5 % svih urtikarija (85). Najčešće pogađa mlade odrasle osobe, s većim udjelom žena od muškaraca. Početak bolesti najčešće se javlja u dobi od 20 do 40 godina, iako se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi (85). Incidencija SU varira ovisno o geografskoj lokaciji, a veća je u regijama visokog izlaganja sunčevoj svjetlosti (85). SU može povremeno koegzistirati s PMLE, CAD i vrlo rijetko s eritropoetskom protoporfirijom (EPP).

2.4.2. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da se radi o imunološkoj reakciji na endogene fotoalergene. Kad je koža izložena sunčevoj svjetlosti, dolazi do aktivacije mastocita i otpuštanja histamina i drugih medijatora upale, što uzrokuje tipične simptome urtikarije. Spekter djelovanja varira od dugovalnog UVC-a do infracrvenog zračenja (86).

Pretpostavlja se da zračenje apsorbira kromoforu, predkursorsku supstancu. Molekula se mijenja zbog apsorbirane energije, formirajući fotoalergen koji izaziva primarno IgE-posredovanu imunološku reakciju. Antigen-specifični IgE vezan je na mastocite, tako da naknadna izlaganja istom zračenju mogu inducirati dodatne količine fotoalergena, koji se veže na mastocite i izaziva urtikariju u tipičnoj reakciji tipa I prema Gell i Coombsu. Kod svjetlosne urtikarije tipa II, specifični IgE nastaje na fotoprodukt koji se normalno stvara u bilo kojoj koži tijekom zračenja. Iako je histamin važan medijator za svjetlosnu urtikariju, antihistaminici nisu dovoljni za blokiranje urtikarijske reakcije (9).

2.4.3. Klinička slika

Kliničku sliku SU obilježava brza pojava peckanja, eritem bez urtika i/ili pojava pruritičkih urtika na koži, posebno na gornjem dijelu grudnog koša i ekstenzornim stranama ruku, unutar 5 do 10 minuta nakon izlaganja suncu te nestajanje unutar nekoliko sati nakon prestanka izlaganja sunčevoj svjetlosti. Pacijenti mogu imati i sistemske simptome poput glavobolje, mučnine i opće slabosti. Urtike su često ograničene na dijelove kože izložene suncu, ali u težim slučajevima mogu zahvatiti cijelo tijelo uz edem, kardiovaskularne tegobe, hipotenziju, tahikardiju i simptome šoka (87). Solarna urtikarija se često klasificira prema svom spektru djelovanja, kod pojedinih pacijenata spektar se može postupno mijenjati tijekom vremena. Najčešće je odgovorna vidljiva svjetlost, ali obično se proteže i na UVA valnu duljinu. Kod nekih pacijenata spektar djelovanja može uključivati UVB (43). Povremeno, nastavak redovitog izlaganja kože UV zračenju može smanjiti vjerojatnost napada solarne urtikarije, fenomen poznat kao *hardening*. Vjerojatnost spontanog povlačenja procijenjena je na 15 % nakon 5 godina i 25 % nakon 10 godina od početka bolesti (88). Postoji nekoliko neuobičajenih manifestacija ovog poremećaja: fiksna solarna urtikarija, poseban oblik solarne urtikarije, kod kojeg se urtike razvijaju samo na određenim dijelovima tijela, dok ostali dijelovi kože nisu zahvaćeni čak i nakon zračenja (43); odgođena solarna urtikarija, pri kojoj se prvi osipi javljaju unutar nekoliko sati nakon zračenja te solarna urtikarija uzrokovana lijekovima koja je zabilježena nakon izlaganja klorpromazinu, tetraciklinu ili katranu.

2.4.4. Dijagnostika

Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici i potvrđuje se fototestiranjem, pri čemu se kožu obasjava zrakama različitih valnih duljina kako bi se odredio spektar djelovanja i odredila minimalna doza za razvoj urtikarije. Testovi se obično provode u kontroliranim uvjetima, korištenjem posebnih uređaja koji emitiraju UV i vidljivo svjetlo. Ako se urtike pojave tijekom testa, dijagnoza SU je potvrđena. Alergološki testovi i biopsija kože obično nisu potrebni, osim u slučajevima kada postoji sumnja na druge fotosenzitivne poremećaje (89). Diferencijalna dijagnoza uključuje druge oblike urtikarije, osobito toplinsku urtikariju i druge fizikalne urtikarije, idiopatsku urtikariju, PMLE i vrlo rijetko, EPP. Fototestiranje oboljelih pacijenata općenito rezultira tipičnom pojavom urtikarije unutar nekoliko minuta, dok korištenje vodenog filtra ispred izvora svjetlosti eliminira toplinu kako bi se isključila toplinska urtikarija. Pacijenti s EPP-om žale se na dublju bol nakon izlaganja suncu te imaju povišene razine slobodnog eritrocitnog protoporfirina. Vrijeme pojavljivanja PMLE-a razlikuje se od SU, a lupus eritematosus (LE) može se isključiti laboratorijskom evaluacijom (43).

2.4.5. Liječenje

U liječenju SU, prva linija lijekova su antihistaminici. Oralni nesesdativni antihistaminici, često u visokim dozama, koji se uzimaju redovito ili otprilike sat vremena prije očekivanog izlaganja suncu, djelotvorni su kod otprilike 50 % pacijenata. Kod pacijenata s vrlo blagim oblikom bolesti ponekad su potrebne samo mjere fotoprotekcije, međutim, kreme za sunčanje obično ne pružaju dovoljnu zaštitu od dugovalnog UVA zračenja i vidljive svjetlosti da bi bile učinkovite (90). U liječenju se koriste fototerapija, fotokemoterapija ili plazmafereza. Postupno izlaganje povećanim dozama UVB svjetla može pomoći u desenzibilizaciji kože, smanjujući osjetljivost na sunčevu svjetlost. Međutim, ova faza tolerancije traje samo 2 – 3 dana. Zbog toga prilagodba na svjetlost obično nije dovoljna za trajno liječenje solarne urtikarije. Ovaj se pristup koristi u kontroliranim uvjetima i pod nadzorom dermatologa (91). Prije početka oralne

fotokemoterapije s UVA i 8-metoksipsoralenom preporučuje se postizanje tolerancije ponovljenim provocirajućim ozračivanjem cijele kože UVB svjetlom. PUVA se mora nastaviti tijekom sunčanih mjeseci u godini kao terapija održavanja, ali se može prekinuti tijekom zimskih mjeseci, ovisno o osjetljivosti pacijenta na svjetlost (92). Ako se otkrije serumski ili plazmatski faktor, plazmafereza može postići barem privremeno poboljšanje svjetlosne urtikarije. U težim slučajevima, gdje antihistaminici i fototerapija nisu dovoljno učinkoviti, mogu se koristiti imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili omalizumab (93).

2.5. POLIMORFNA SVJETLOSNA ERUPCIJA

PMLE je najčešći oblik imunološki posredovanih fotodermatoza koji se vidi u svih rasa i tipova kože (94). Unutar nekoliko minuta do sati nakon izlaganja suncu razvija se karakteristična klinička slika, najčešće u proljeće i rano ljeto ili rjeđe, kod refleksije UV zraka od snijega, u solarijima ili kod UV fototerapije. Kako ljeto napreduje, PMLE postaje blaži, nastaje fenomen poznat kao *hardening* (3). PMLE je poznata kao i *prurigo aestivalis* (95).

2.5.1. Epidemiologija

PMLE je relativno česta bolest u sjevernim zemljopisnim područjima. Prevalencija je 20 % i obrnuto je proporcionalna geografskoj širini, najviša je u Skandinaviji (22 %), zatim u Ujedinjenom Kraljevstvu i sjevernom dijelu SAD-a (10 % – 15 %), a niska u Australiji (5 %) i ekvatorijalnom Singapuru (~1 %) (54). To je vjerojatno posljedica razvoja imunološke tolerancije inducirane UV zračenjem (*hardening*) zbog stalnog, cjelogodišnjeg izlaganja suncu u sunčanim klimatskim područjima (3). Može se javiti u bilo kojoj dobi, premda je najčešći početak bolesti u drugom i trećem desetljeću života. Među europskom populacijom, najčešće se javlja kod žena (9:1), dok je u Kaliforniji omjer spolova obično 1:1 (9). Osim o okolišnim čimbenicima, poput izlaganja suncu, bolest ovisi i o genetskoj predispoziciji. Obiteljska varijanta, obično u obliku AP- a , posebna je forma koja se nalazi među američkim domorocima (9).

2.5.2. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza je nepoznata. Hipotezu o odgođenoj reakciji prosjetljivosti posredovanoj stanicama na neidentificirane, fotoinducirane endogene kožne antigene je početkom 70-ih godina predložio Epstein (96). Stvaranje potencijalnog autoantigena je moguće putem indukcije proinflamatornih citokina pomoću UVA zračenja te modifikacijom proteina koji dovode do smanjene ekspresije gena za uklanjanje apoptotičnih stanica u keratinocitima, čime se produžuje prisutnost antigena ili neučinkovito uklanjanje slobodnih radikala, uz povećanje proizvodnje fotoantigena (97). Spektar djelovanja pokriva UVA kod većine pacijenata te UVB i rijetko vidljivu svjetlost. UV inducirana kožna imunosupresija može zaštititi od razvoja PMLE-a, ali i povećati rizik od raka kože. Naime, kod pacijenata s PMLE-om primijećeno je smanjenje sklonosti razvoju takvih karcinoma (98).

PMLE pokazuje povezanost s infekcijom parvovirusom B19. DNA parvovirusa B19 otkrivena je u lezijama kože, dok je parvovirus B19 IgM pronađen u serumu oboljelih osoba, što ukazuje na nedavnu infekciju (9). Infekcije parvovirusom B19 najčešće su zimi i u proljeće, što je karakteristično godišnje doba za PMLE.

2.5.3. Klinička slika

Promjene na fotoekspoziranoj koži razvijaju se nekoliko sati do nekoliko dana nakon intenzivnog izlaganja suncu, kao odgođena reakcija. U većini slučajeva vidi se monomorfna slika, suprotno nazivu bolesti. Kod oboljelih se vide različite monomorfne prezentacije (papule, papulovezikule ili plakovi). Klinička slika uključuje mrljasti eritem uz pruritus. Klinički se vide blago do izrazito pruritične, grupirane, eritematozne papule ili papule boje kože različitih veličina, koje se ponekad spajaju u velike, glatke ili neravnomjerne površinske plakove. Vezikule, bule, papulovezikule i konfluentno edematozno oticanje su sekundarne eflorescencije. Lihenifikacije i ožiljci ne uklapaju se u polimorfnu svjetlosnu dermatozu, ali mogu se pojaviti sekundarno, kao komplikacije zbog ekcema ili ekzorijacije. Povremeno,

osobito kod dječaka, heliksi ušiju mogu biti najčešće pogođena područja u obliku PMLE-a poznatom kao juvenilna proljetna erupcija. U ovoj varijanti često su prisutne vezikule (3).

Promjene regresiraju dva tjedna nakon prestanka izlaganja UV zračenju. Tipično za PMLE su poboljšanja tijekom ljeta ili duljeg sunčanog odmora zbog razvoja imunološke tolerancije, poznate kao *hardening* (94). Područja koja su obično stalno izložena suncu, kao što je lice, često ostaju pošteđena. Najčešće su zahvaćeni vrat, presternalna regija, vanjske strane ruku i dorzum šaka.

Razlikuje se nekoliko posebnih oblika PMLE: papularni tip, hemoragični tip, tip s plakovima, tip sličan *eritemu multiforme*, papulovezikularni tip, tip sličan ubodu insekta, vezikulobulozni tip i juvenilna proljetna erupcija.

2.5.4. Dijagnostika

Moguć je pozitivan nalaz antinuklearnog antitijela i anti-Ro/La u niskom titru, bez drugih kriterija koji bi sugerirali dijagnozu *lupus eritematosusa* (95). Fototestiranje fotoprovokacijom kako bi se odredile valne duljine koje izazivaju reakciju rijetko je potrebno. Provodi se izlaganjem kvadrata od 5 cm kože s jednom do dvije minimalne eritemske doze (MED) širokospektralnog UVB zračenja i rastućim dozama UVA. Test se ponavlja na istom mjestu tijekom tri dana. Lažno negativni rezultati vide se kod 10 % do 40 % testiranih osoba (99). Histološki pregledi stvarnih ili provociranih promjena potvrđuju dijagnozu. Ono što je zajedničko svim morfološkim varijantama jest perivaskularni limfocitni infiltrat u dermisu. Osim toga, pojavljuje se subepidermalni edem i blaga vakuolizacija bazalnih stanica, dok su egzocitoza i spongioza različito izražene. Kod vezikulobuloznih varijanti pojavljuju se mjehurići. Epidermalna nekroza tipična je za tip iktusa. Direktna imunofluorescencija je negativna (100).

Diferencijalna dijagnoza u slučaju papularnog ili papulovezikularnog tipa PMLE-a je fotoalergijski ekcem, atopijski ekcem, ikterus, *prurigo simplex acuta* ili *subacuta* i hemoragijski vaskulitis; u tipu plaka je svjetlosna urtikarija, eritropoetska protoporfirija i *erythema*

exsudativum multiforme. Fotosenzitivni oblici kožnog lupusa eritematozusa mogu se vrlo teško razlikovati, posebno *tumidus* tip. Međutim, *lupus eritematosus* pokazuje latencijsko razdoblje od 1 do 3 tjedna nakon intenzivnog izlaganja suncu i sporo zacjeljivanje unutar nekoliko tjedana nakon potpune zaštite od sunca. Histološki i imunološki pregledi, kao i obrada organskih manifestacijama *lupusa eritematosusa*, ključni su za diferencijalnu dijagnozu (9).

2.5.5. Liječenje

Prva linija liječenja uključuje izbjegavanje sunca, korištenje fotoprotekcije i topičkih kortikosteroida (101). Prevencija je ključna tijekom sunčanog razdoblja, uz izbjegavanje intenzivnog izlaganja UV zračenju i korištenje zaštitne odjeće, kao i primjenu fotoprotekcije, posebno tijekom prvog izlaganja suncu u godini. Nove generacije preparata za zaštitu od UV širokog spektra, s visokim zaštitnim faktorom za UVB, zajedno sa zaštitom od dužih valnih duljina UVA, pokazale su da pružaju potpunu ili djelomičnu zaštitu kod 90 % pacijenata (102). Korištenje oralnih antioksidansa i nikotinamida dodatna je preventivna mjera kod pacijenata. Korisni učinci nikotinamida istraženi su u nekontroliranom ispitivanju kod 42 pacijenta, pri čemu su kod 60 % pacijenata simptomi potpuno nestali kada su uzimali 2 – 3 g nikotinamida dnevno prije izlaganja suncu (103). Osim toga, pokazalo se da ekstrakt tropske paprati *Polypodium leucotomos* ima snažan antioksidativni i imunomodulacijski učinak. Peroralna primjena 480 mg ekstrakta dnevno prije izlaganja suncu, značajno je smanjila kožne reakcije i subjektivne simptome (104). Druga linija liječenja uključuje sistemske kortikosteroide i fotokemoterapiju. U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom ispitivanju Patel i sur. predložili su korištenje 25 mg prednizolona dnevno tijekom 4 – 5 dana na početku erupcije (105). Iako treba uzeti u obzir moguće dugoročne nuspojave ponavljanih primjena prednizolona, on se može preporučiti pacijentima koji povremeno boluju od PMLE-a, ako pacijent nema kontraindikacija. Fotokemoterapija (PUVA), uskospektralna (NB)-UVB ili širokospektralna (BB)-UVB fototerapija, obično primijenjena rano u proljeće, može biti učinkovita kao profilaktički tretman (101). Protokol liječenja uključuje jedan ciklus

fototerapije/fotokemoterapije tijekom 5 – 6 tjedana. Početne doze ovise o minimalnoj eritemalnoj dozi (MED) ili minimalnoj fototoksičnoj dozi (MPD). Kako bi se održala korist stečena desenzibilizacijskom terapijom, preporučuje se redovito izlaganje suncu tijekom ljeta, inače bi se učinak *hardeninga* mogao izgubiti unutar 4 – 6 tjedana. U liječenju PMLE-a, NB-UVB bi trebala biti glavna terapija u odnosu na fotokemoterapiju (PUVA) zbog manjeg rizika od fotokarcinogeneze, bez rizika od mučnine i drugih nuspojava te bez potrebe za zaštitom očiju nakon terapije. PUVA je vrlo učinkovita, ali koristi se za pacijente sa teškim oblicima PMLE-a, a kod umjernih oblika bolesti koristi se 2-3 puta tjedno. (101). Kod težeg oblika bolesti, dva do tri puta tjedno koristi se NB-UVB, obično 15 tretmana u proljeće mogu dovesti do *hardeninga* i biti učinkoviti nekoliko mjeseci. Preporučuje se početna doza od 30 % – 50 % MED-a za NB-UVB, a zatim se doza povećava za 10 % – 15 % po tretmanu. Oralni prednizon (0,5 – 1 mg/kg) može se koristiti tijekom prvih sedam do deset dana fototerapije kako bi se smanjilo pogoršanje simptoma. Nakon što se postigne *hardening*, moguće je održavati učinak izlaganjem pacijenata sunčevoj svjetlosti između 10:00 i 14:00 sati na 15 – 20 minuta bez zaštite. Povremeno, fototerapija može izazvati blage recidive PMLE. U tim slučajevima indicirani su topički kortikosteroidi i prekid terapije. PUVA bi se trebala razmotriti prije drugih sistemskih tretmana, ako terapija NB-UVB-om nije bila učinkovita ili je prethodno izazvala erupciju. Kratkoročne nuspojave poput osipa, eritema i svrbeža češće su izražene kod UVB terapije nego kod PUVA terapije. Učinkovitost PUVA terapije rezultira stopom fotoprotekcije od 65 % – 100 % (106). Provedeno je više komparativnih studija ali iz jedinog randomiziranog kontroliranog ispitivanja između PUVA i NB-UVB uz placebo tablete, tri puta tjedno tijekom 5 tjedana, nije se pokazala značajna razlika u učinkovitosti s obzirom na pojavu PMLE-a ili ograničenje aktivnosti na otvorenom (107 – 109).

3. FOTOSENZITIVNOST UZROKOVANA NASLJEDNIM DEFJEKTIMA U DNA POPRAVKU

3.1. XERODERMA PIGMENTOSUM

XP rijetka je autosomno-recesivna genetska bolest uzrokovana mutacijama u genima uključenima u mehanizme popravka DNA, što dovodi do nedostatnog popravka DNA oštećene UV zračenjem. Navedena bolest može se manifestirati kao fotosenzitivnost i povećana osjetljivost na razvoj tumora kože. Određeni tipovi XP-a skloniji su razvoju oftamoloških bolesti i progresivne neurodegeneracije, ovisno o uzročnoj mutaciji. Rana prepoznatljivost XP-a važna je kako bi se moglo rano započeti s prevencijom i zaštitom od UV zračenja kako bi se smanjile komplikacije (110).

3.1.1. Epidemiologija

Prevalencija je 2,3 na 1.000.000 osoba u zapadnoj Europi i 1 na 250.000 u Sjedinjenim Američkim Državama (110). Međutim, prevalencija može biti značajno veća u određenim regijama, poput nekih dijelova Sjeverne Afrike, Bliskog Istoka i Azije, gdje su prisutne visoke stope nositelja i oboljelih. Bolest je također češća među određenim etničkim skupinama, uključujući Ashkenazi Židove i Japance (111). XP je prvi put 1874. godine opisao Kaposi, mađarski profesor dermatologije, koji je zabilježio dva pacijenta tanke, suhe kože sa šarenom pigmentacijom, dilatacijom kožnih krvnih žila i više kožnih tumora već u ranoj životnoj dobi.

3.1.2. Etiopatogeneza

XP uzrokovan je mutacijama gena uključenih u nukleotidnom ekscizijskom popravku (NER) DNA, mehanizmu odgovornom za uklanjanje oštećenja uzrokovanih UV zračenjem. Ovi geni uključuju: XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G, i XP-V. Svaki od tih gena kodira različite proteine uključene u proces popravka DNA. Od navedenih gena, XP-V (ili polimeraza η) je iznimka jer ne sudjeluje u NER- u, već u popravku DNA preko umanjene replikacijske sposobnosti. Mutacije u ovim genima sprječavaju pravilno uklanjanje pirimidinskih dimera i drugih UV-induciranih oštećenja, što dodatno rezultira nakupljanjem mutacija te, na kraju, nastankom malignih tumora (112).

3.1.3. Klinička slika

XP manifestira se u obliku nekoliko ključnih kliničkih značajki. Kožni simptomi počinju u ranom djetinjstvu. Većina djece pokazuje teške opekline od sunca nakon kratkog izlaganja suncu, te reakcije ponekad mogu trajati mjesecima. Klinička opažanja pokazuju da se to uglavnom odnosi na pacijente iz komplementacijskih grupa XP-A i XP-D, stoga oni vrlo rano izbjegavaju sunce. Druge komplementacijske grupe ne pokazuju ovu ranu reakciju eritema i ne štite se od UV zračenja. To se uglavnom odnosi na pacijente s XP-C-om, koji pokazuju kliničke znakove pjega na koži izloženoj suncu koje se s vremenom razvijaju u tipičnu kliničku sliku XP-a (113). Od rane dobi, mnogi pacijenti lako razvijaju opekline od sunca s eritemom, edemom i vezikulama nakon minimalnog izlaganja suncu. Do druge godine života, gotovo svi pacijenti razviju solarna lentiga. Uz nastavak izlaganja suncu, koža postupno postaje kserotična, što objašnjava naziv *xeroderma pigmentosum*. Oftamološki simptomi opažaju se kod otprilike 40 % pacijenata: fotofobija, keratitis, zamućenje rožnice i vaskularizacija, gubitak trepavica, ekotropion. Također mogu nastati i SCC i melanom (114). Oko 20 % pacijenata s XP-om razvija neurodegenerativne promjene, posebice iz XP-D skupine. Ranim znakovima smatraju se smanjenja dubokih mišićnih refleksa i senzorneuralni gubitak sluha za visoke frekvencije zvukova, nakon čega slijede poremećaji koordinacije hoda, gubitak razboritog rasuđivanja i poremećaji gutanja, koji se pogoršavaju do tetraplegije. Najteža je prezentacija DeSanctis-Cacchioneov sindrom, prilikom kojeg se mogu pojaviti mikrocefalija, progresivni pad intelektualnih sposobnosti, odgođen rast i spolni razvoj, gluhoća, koreoatetozna, ataksija i kvadripareza (114). Neurološke abnormalnosti posljedica su defektnog popravka DNA u živčanim stanicama, što rezultira smrću neurona. Pacijenti s XP-om imaju otprilike 10 do 20 puta veću učestalost unutarnjih maligniteta, uključujući tumore mozga, pluća, usne šupljine, gastrointestinalnog trakta, bubrega i hematopoetskog sustava (114). Novi podaci pokazuju učestalost od 2.000 puta veću za melanome i 10.000 puta za nemelanomske tumore kože (113). Srednja dob za razvoj ovih tumora manja je od 10 godina. U blagim oblicima, prvi simptomi mogu biti neprepoznati te kožni tumori mogu biti prvi znak bolesti. Najčešći tumori

koji se pojavljuju su bazocelularni i planocelularni karcinomi, potom melanomi i tumori unutarnjih organa poput tumora središnjeg živčanog sustava (astrocitomi i švanomi facijalnog živca) te karcinomi pluća kod pušača (9). XP je kronična, progresivna bolest s lošom prognozom (112).

3.1.4. Dijagnostika

Tijekom postavljanja dijagnoze XP-a, bitno je uzeti detaljnu anamnezu i dermatološki status pacijenta. Klinička sumnja na XP potvrđuje se mjerenjem sposobnosti stanica da poprave oštećenja DNA uzrokovana UV zračenjem. To se provodi u specijaliziranim centrima pomoću različitih testova poput testova preživljavanja, nesinkronizirane sinteze DNA (UDS) ili reaktivacije stanica domaćina. U svim ovim testovima, stanice pacijenata izlažu se povećanim dozama UV-C zračenja, a zatim se mjeri sposobnost stanica da poprave oštećenje (113). Također je moguće genetsko testiranje prilikom kojeg identifikacija specifičnih mutacija u genima uključenima u NER omogućuje potvrdu dijagnoze. Genetsko testiranje može otkriti mutacije u XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G, ili XP-V genima (115). Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir Cockayneov sindrom i trihotiodistrofija (110).

3.1.5. Liječenje

Prevenција je ključna, najvažnije je potpuno izbjegavati bilo koji oblik izlaganja UV zračenju. Koža mora biti zaštićena UV-nepropusnom odjećom dugih rukava. Glavu, vrat, uši i lice treba zaštititi šeširima širokog oboda, lice treba zaštititi UV-otpornim maskama, treba koristiti UV-blokirajuće sunčane naočale. Redovito treba koristiti širokospektralne preparate za sunčanje s faktorom zaštite od sunca 30 ili više na svim izloženim dijelovima kože. UV zaštitni film također bi se trebao postaviti na sve prozore u kućama, školama, radnim mjestima i automobilima. Moderni zaštitni filmovi filtriraju više od 90 % UV zračenja bez zamračivanja normalnog dnevnog svjetla (108). Zaključno, rana dijagnoza trebala bi biti ključni cilj, a medicinska skrb zahtijeva interdisciplinarnu suradnju dermatologa, oftalmologa, neurologa, pedijatara i genetičara. Liječenje tumora uključuje eksciziju kao prvi izbor. Međutim, zbog

velikog broja tumora, to često dovodi do ožiljaka koji estetski ne odgovaraju pacijentima, stoga pacijenti traže alternativne tretmane. Krioterapija i lokalni tretmani poput 5-fluorouracila ili imikvimoda mogu se koristiti, a pacijenti se mogu podvrgnuti i radioterapiji (113). T4 endonukleaza-V, bakterijski enzim za popravak DNA, u lokalnoj se terapiji pokazala učinkovitom u popravku ciklobutenskih-pirimidinskih dimera nastalih oštećenjem DNA uzrokovanim UV zračenjem (116). U multicentričnoj, dvostruko slijepoj studiji, Yarosh i sur. nasumično su odabrali pacijente (n = 20) za svakodnevnu lokalnu primjenu T4 endonukleaza-V liposomski losion ili placebo liposomske losione (n = 10) tijekom jedne godine (117). Studija je pokazala da T4 endonukleaza-V liposomski losion može biti učinkovito liječenje za pacijente s XP-om bez značajnih nuspojava. Također, nikotinamid (vitamin B3) u dozi od 500 mg dva puta dnevno, oralno primijenjen, može poboljšati popravak oštećenja DNA uzrokovanih UV zračenjem u ljudskim keratinocitima te stoga može imati ulogu u prevenciji aktiničnih keratoza i nemelanomskih tumora kože (118, 119). Oralni ekstrakt *Polypodium leucotomos*, dobiven iz tropske paprati obitelji *Polypodiaceae*, ima fotoprotektivna svojstva zahvaljujući kemoprotektivnim, antioksidativnim, protuupalnim i imunomodulatornim učincima (120, 121). Ekstrakt *Polypodium leucotomosa* ima potencijal kao dodatna terapija za smanjenje fototoksičnih učinaka UV zračenja i smanjenje UV-induciranih oštećenja kože i tumora kože. Do sada nisu provedena istraživanja o primjeni oralnog nikotinamida ili ekstrakta *Polypodium leucotomosa* na pacijentima s XP-om, vjerojatno zbog poteškoća u pronalasku dovoljnog broja pacijenata za studiju. Pokazano je da pacijenti s XP-om imaju niže serumske koncentracije koenzima Q10 (COQ10), a koncentracije COQ10 smanjuju se tijekom godina. Tanaka i sur. ispitivali su dnevnu primjenu 0,9 – 1,5 mg/kg COQ10 koja je poboljšala dnevne aktivnosti kod podskupine pacijenata s XP-om. Genska terapija otvorila je velike mogućnosti za liječenje XP-a (122). Jedan je pristup korištenje retrovirusnih ili adenovirusnih vektora za prijenos funkcionalnih gena DNA u keratinocite i fibroblaste kože pacijenata s XP-om kako bi se obnovila njihova sposobnost za NER (123). Drugi pristup ciljane terapije temelji se na nevirusnim nosačima kao što su inženjerske specifične nukleaze ili CRISPR–Cas9 za ispravljanje matičnih stanica kože (124). Iako obećavajuća, genska terapija mora proći

značajan daljnji razvoj i tehničke prilagodbe prije nego što se klinički testira za liječenje pacijenata s XP-om.

3.2. COCKAYNEOV SINDROM

Cockayneov sindrom (CS) je rijetki autosomno-recesivni poremećaj koji karakteriziraju osjetljivost na UV zračenje, teška neurodegeneracija i prerano starenje (125).

3.2.1. Epidemiologija

Incidencija je od 1 na 200.000 do 1 na 2.000.000 novorođenčadi. Češći je u populacijama s većim brojem bliskih srodničkih brakova i podjednako zahvaća oba spola (125).

3.2.2. Etiopatogeneza

CS uzrokovan je mutacijama u genima ERCC6 (CSB) i ERCC8 (CSA), koji su uključeni u popravak DNA specifično transkripcijom povezanog popravka (TCR). Ovi su geni ključni za popravak oštećenja DNA uzrokovanih UV zračenjem te mutacije u ovim genima dovode do akumulacije oštećenja DNA, što rezultira staničnom disfunkcijom, progresivnim oštećenjem tkiva i staničnom smrću (125).

3.2.3. Klinička slika

CS karakterizira širok spektar simptoma koji variraju u težini i uključuju fotosenzitivnost, prerano starenje i neurološke simptome. Na fotoekspoziranoj koži, nakon kratkotrajne izloženosti sunčevim zrakama vidi se rana pojava eritema i vezikula. Znakovi preranog starenja često su prisutni već u dječjoj dobi, uključujući zatezanje kože, gubitak potkožnog masnog tkiva, i grubu, stanjenu kosu. Prisutna je neurodegeneracija s mikrocefalijom, intelektualnim teškoćama, gubitkom sluha, ataksijom i spastičnosti. Pacijenti često imaju katarakte, retinalne distrofije i optičke atrofije s gubitkom vida, poremećaj rasta i gubitak težine od ranog djetinjstva (126). Ovi simptomi postaju izraženiji što je osoba starija.

Dva su glavna tipa CS: tip I (klasični CS) i tip II (teži oblik). U tipu I simptomi se obično pojavljuju u prvih nekoliko godina života, s progresivnim pogoršanjem. Tip II (teži oblik) prisutan je od rođenja i karakterizira ga teža klinička slika, uključujući značajno izražene simptome i kraći životni vijek do 20. godine života (125, 126).

3.2.4. Dijagnostika

Dijagnoza CS temelji se na kliničkim karakteristikama, potvrđuje se molekularnim genetskim testiranjem potvrde mutacije u genima ERCC6 i ERCC8 i testovima funkcije popravka DNA. Neurološka obrada, MRI mozga i oftalmološka obrada esencijalni su u multidisciplinarnom pristupu (127). Diferencijalna dijagnoza Cockayneovog sindroma uključuje niz drugih genetskih poremećaja poput *Xeroderma pigmentosum* i trihotiodistrofiju (126).

3.2.5. Liječenje

Liječenje je uglavnom simptomatsko i usmjereno na poboljšanje kvalitete života pacijenta. Stroga zaštita od UV zračenja, uključujući nošenje zaštitne odjeće i korištenje krema s visokim SPF-om, vrlo je bitno. Fizioterapija, logopedska terapija i podrška u učenju ključni su za upravljanje neurološkim simptomima. Savjetuju se redoviti oftalmološki pregledi te, po potrebi, kirurško liječenje očnih komplikacija poput katarakte. Posebna prehrana može biti potrebna zbog problema s rastom i niskom tjelesnom težinom. Zbog ozbiljnosti simptoma, multidisciplinarni je pristup ključan za optimalno zbrinjavanje pacijenata s Cockayneovim sindromom (127).

3.3. UV SENSITIVITY SYNDROME

3.3.1. Epidemiologija

UV Sensitivity Syndrome (UVSS) rijetka je genetska bolest s karakterističnim simptomima osjetljivosti na UV zračenje. UVSS je povezan s mutacijama u genima odgovornima za

popravak DNA i rijetko se javlja u širokoj populaciji. Prevalencija varira ovisno o regiji i etničkoj pripadnosti (128).

3.3.2. Etiopatogeneza

UVSS je autosomna recesivna bolest uzrokovana genetskim defektima u mehanizmima popravka DNA. Mutacije u genima kao što su XP-geni ili drugi relevantni geni mogu rezultirati povećanom osjetljivošću na UV zračenje, što uzrokuje nakupljanje oštećenja DNA i razvoj simptoma povezanih s UV zračenjem (111, 112).

3.3.3. Klinička slika

Klinička slika UVSS-a uključuje pojavu eritema na fotoekspoziranoj koži, pri najmanjem izlaganju UV zračenju uz pojavu *freckles*, suhoće kože, teleangiektazija, hipopigmentacija i hiperpigmentacija. Simptomi se pogoršavaju s kontinuiranom izloženošću UV zračenju i mogu varirati u težini i intenzitetu (128). Osim toga, povećan je rizik od razvoja bazocelularnih i planocelularnih karcinoma (129). U određenim slučajevima, UVSS može uzrokovati oštećenje očiju, uključujući konjunktivitis ili keratitis (128).

3.3.4. Dijagnostika

Dijagnoza UVSS-a postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike. Važna je evaluacija simptoma nakon izlaganja UV svjetlu, analize koje proučavaju sposobnost stanica da poprave oštećenja uzrokovana UV zračenjem te identifikacija mutacija u relevantnim genima koji mogu biti uključeni u UVSS (111). Diferencijalna dijagnoza uključuje PMLE, AP te atopijski dermatitis povezan s preosjetljivošću kože, ali ne nužno s UV izloženošću (111).

3.3.5. Liječenje

Liječenje UVSS-a uključuje zaštitu od UV zračenja, edukaciju pacijenata o prevenciji UV izlaganja i simptomatsko liječenje bolesti (129).

3.4. TRIHOTIODISTROFIJA

Trihotiodistrofija (TTD) je rijedak genetski poremećaj koji se manifestira lomljivošću kose, intelektualnim teškoćama i fotosenzitivnošću. Ovaj sindrom spada u poremećaje povezane s defektima u popravku DNA, što ga svrstava u skupinu bolesti osjetljivih na UV zračenje (130).

3.4.1. Epidemiologija

TTD je izuzetno rijedak poremećaj, s manje od 100 prijavljenih slučajeva u literaturi. Poremećaj se javlja u svim etničkim skupinama, a podjednako pogađa muškarce i žene. Budući da je TTD autosomno recesivno naslijeđen, rizik za oboljenje veći je u populacijama s učestalijim srodničkim brakovima (130).

3.4.2. Etiopatogeneza

TTD je uzrokovan mutacijama u genima odgovornima za popravak DNA i transkripciju, uključujući ERCC2, ERCC3 (XPB) i GTF2H5. Ovi geni igraju ključnu ulogu u nukleotidnom ekscizijskom popravku (NER) oštećenja DNA. Defekti u ovom mehanizmu dovode do nakupljanja oštećenja DNA, koja ometaju normalnu funkciju stanica, osobito u dijelovima tijela koji su izloženi UV zračenju. U TTD-u, mutacije uzrokuju nedostatak sumpora u kosi, što dovodi do karakteristične lomljivosti i promjena u teksturi (130).

3.4.3. Klinička slika

TTD je multisistemski poremećaj s različitim kliničkim manifestacijama. Kosa oboljelih od TTD-a karakteristična je po lomljivosti i sijedim ili žućkastim pramenovima. Mikroskopski pregled kose pokazuje „tigrasti rep“, uzorak svjetlijih i tamnijih pruga. Približno 50 % bolesnika s TTD-om ima izraženu osjetljivost na sunčevu svjetlost, što uzrokuje opekline i crvenilo kože nakon izlaganja UV zračenju. Ovisno o težini mutacije, mogu se javiti intelektualne teškoće, kašnjenja u razvoju, mikrocefalija, ataksija i drugi neurološki problemi. Koža može biti suha, sklona ekcemima i drugim oblicima dermatitisa. Mogu se javiti hiperkeratoza, kao i abnormalnosti noktiju. Poremećaji u rastu, nedostatak tjelesne mase, ponavljajuće infekcije dišnog sustava i

abnormalnosti zuba su česti. Žene s TTD-om često imaju abnormalnosti genitalnog trakta i mogu imati poteškoće s plodnošću. TTD može varirati u kliničkoj težini, a simptomi mogu biti blagi do izrazito teški, ovisno o specifičnoj mutaciji (130). Tijek bolesti kod TTD-a ovisi o težini mutacije i prisutnosti sistemskih komplikacija. Pacijenti s blagim oblikom TTD-a mogu doživjeti normalan životni vijek, ali s ozbiljnim kozmetičkim i neurološkim problemima. U težim slučajevima, bolest može biti značajno onesposobljavajuća i može dovesti do skraćenog životnog vijeka zbog respiratornih komplikacija ili teških neuroloških problema (131).

3.4.4. Dijagnostika

Dijagnoza TTD-a temelji se na kliničkoj slici i laboratorijskim testovima. „Tigrasti rep“ ili prisutnost svjetlosnih i tamnih pruga u kosi dijagnostički je znak TTD-a. Potvrda dijagnoze može se dobiti sekvenciranjem gena povezanih s TTD-om, uključujući ERCC2, ERCC3 i GTF2H5. Testovi funkcije popravka DNA otkrivaju oslabljenu sposobnost popravka DNA u pogođenim stanicama, osobito nakon izlaganja UV zračenju (131). Diferencijalna dijagnoza TTD-a uključuje nekoliko drugih poremećaja koji također mogu uzrokovati lomljivu kosu i fotosenzitivnost. Cockayneov sindrom također uključuje neurodegeneraciju i fotosenzitivnost, ali bez karakterističnih abnormalnosti kose koje se vide u TTD-u. *Xeroderma pigmentosum* povezana je s visokom osjetljivošću na UV zračenje i povećanim rizikom od karcinoma kože, ali nema lomljive kose kao u TTD-u (131).

3.4.5. Liječenje

Liječenje TTD-a uglavnom je simptomatsko i usmjereno na poboljšanje kvalitete života pacijenata. Fotoprotekcija je ključna za pacijente s fotosenzitivnošću. Potrebno je izbjegavati izlaganje suncu i koristiti zaštitne kreme s visokim SPF-om. Redovita primjena hidratantnih krema i liječenje ekcema i drugih kožnih problema također je bitna. Fizioterapija, radna terapija i logopedska terapija mogu biti potrebne za upravljanje neurološkim simptomima. Liječenje ponavljajućih infekcija i osiguranje adekvatne prehrane važni su za upravljanje općim zdravstvenim stanjem pacijenata. Zbog rijetkosti i složenosti poremećaja, pacijenti s TTD-om

često zahtijevaju multidisciplinarni pristup koji uključuje dermatologe, genetičare, neurologe i druge specijaliste (131, 132).

4. FOTOLENZITIVNOST UZROKOVANA KROMOSOMSKOM NESTABILNOŠĆU

4.1. BLOOMOV SINDROM

Bloomov sindrom (BS) jest rijedak autosomno recesivni poremećaj karakteriziran kromosomskom nestabilnošću koja rezultira povećanom sklonošću razvoju karcinoma, osjetljivošću na sunčevo zračenje i ozbiljnim problemima u rastu (133).

4.1.1. Epidemiologija

BS se češće javlja se među Aškenazi Židovima, gdje je učestalost nosača mutacije oko 1:100. Ukupna incidencija bolesti u općoj populaciji nije precizno određena zbog njene rijetkosti. Bloomov sindrom podjednako pogađa oba spola (133).

4.1.2. Etiopatogeneza

BS uzrokovan je mutacijama u BLM genu, koji kodira helikazu odgovornu za stabilnost DNA tijekom replikacije. Helikaza je ključna za popravak DNA i pravilno odvijanje kromosoma tijekom stanične diobe. Mutacije u BLM genu dovode do pojačane kromosomske nestabilnosti, što rezultira povećanim brojem sestrinskih kromatida i raznih kromosomskih abnormalnosti. Ove genetske promjene doprinose povećanoj sklonosti malignim bolestima, posebno leukemijama, limfomima i karcinomima gastrointestinalnog trakta (134).

4.1.3. Klinička slika

Fotosenzitivnost se javlja rano u djetinjstvu te nakon izlaganja suncu, na fotoeksponiranoj koži se pojavljuje karakteristično crvenilo u obliku leptira, osobito na licu preko obraza i nosa. Moguća je pojava vezikula, hipopigmetacija i hiperpigmetacija. Djeca s BS pokazuju izraženo

usporen rast, koji postaje očit već u prenatalnoj fazi i nastavlja se kroz cijeli život te odrasli pacijenti obično imaju izrazito nisku tjelesnu visinu. Česte su ponavljajuće infekcije, osobito respiratornog sustava, zbog oslabljenog imunološkog odgovora. Pacijenti s BS imaju značajno povećan rizik od razvoja raznih vrsta maligniteta, uključujući leukemiju, limfom i tumore gastrointestinalnog sustava, koji se često javljaju već u djetinjstvu ili adolescenciji. Muškarci s BS obično su sterilni, dok žene imaju skraćeni reproduktivni vijek (133). Tijek Bloomovog sindroma progresivan je i povezan s ozbiljnim komplikacijama. Pacijenti imaju skraćen životni vijek, najčešće zbog razvoja malignih bolesti. Iako se bolest manifestira već u djetinjstvu, najteže komplikacije obično se javljaju tijekom adolescencije ili rane odrasle dobi (133).

4.1.4. Liječenje

Liječenje BS usmjereno je na ublažavanje simptoma i prevenciju komplikacija te povećanje kvalitete života pacijenata (133). S obzirom na visok rizik od malignih bolesti, savjetuje se redoviti pregledi i rane intervencije kod sumnje na malignitet. Bitna je stroga zaštita od UV zračenja kako bi se smanjila kožna fotosenzitivnost i rizik od razvoja tumora kože. S obzirom na nasljednu prirodu bolesti, genetsko savjetovanje ključno je za obitelji pacijenata.

4.2. ROTHMUND-THOMSONOV SINDROM

4.2.1. Epidemiologija

Rothmund-Thomsonov sindrom (RTS) je rijetki autosomno recesivni genetski poremećaj s prevalencijom od 1 na 100.000 do 200.000 rođenih. Do danas opisano je više od 300 slučajeva (135). Godine 1868. poremećaj je prvi prepoznao Auguste Rothmund, njemački oftalmolog. Sydney Thomson, britanski dermatolog, opisao je sličan entitet 1923. godine. Godine 1957. William Taylor predložio je naziv Rothmund-Thomsonov sindrom (135). Obiteljima sa simptomima RTS-a često je potrebno savjetovanje zbog rizičnih čimbenika i genetskog nasljeđivanja (136). Sinonimi za RTS su kongenitalna poikiloderma, *Poikiloderma atrophicans et atrophicans* i *Poikiloderma congenitale* koji opisuju kliničku sliku bolesti.

4.2.2. Etiopatogeneza

RTS je uzrokovan mutacijama u genu RECQL4 koji kodira protein s važnom ulogom u održavanju kromosomske stabilnosti i popravku DNA. RECQL4 je dio genetskih helikaza koje su ključne za održavanje integriteta genoma tijekom replikacije i popravka. Osobe s RTS-om imaju smanjenu sposobnost ispravnog popravljanja oštećenja DNA uzrokovanih UV zračenjem, što doprinosi fotosenzitivnosti i povećavanom riziku od razvoja malignih bolesti (137).

4.2.3. Klinička slika

RTS se manifestira na fotoekspoziranim dijelovima kože, na licu te gornjim i donjim ekstremitetima. Karakteristična je pojava eritema, atrofije kože i teleangiektazija već u dojenačko doba, a s vremenom i razvika poikilodermije i tumora kože. Ostali simptomi su katarakta, usporen rast, kašnjenje u razvoju, skeletne abnormalnosti uključujući deformacije kostiju, nepravilnosti u rastu kostiju, osteopeniju, osteoporozu te zaostajanje u mentalnom razvoju (138). RTS ima kroničan i progresivan tijek.

4.2.4. Liječenje

Liječenje RTS-a uključuje strogu zaštitu od UV zračenja nošenjem zaštitne odjeće, sunčanih naočala i primjenom fotoprotekcije. Redoviti dermatološki pregledi bitni su zbog ranog otkrivanja tumora kože. Suportivna terapija uz multidisciplinarni pristup uključuje redovitu kontrolu simptoma kao što su katarakta, skeletne abnormalnosti i razvojne poteškoće (138).

5. FOTOLENZITIVNOST UZROKOVANA LIJEKOVIMA I KEMIKALIJAMA

Fotosenzitivnost uzrokovana lijekovima i kemikalijama dijeli se na egzogeno i endogeno uzrokovano (139).

5.1. EGZOGENO UZROKOVANA FOTOLENIZITIVNOST

Egzogena fotosenzitivnost nastaje kada određene kemikalije ili lijekovi izazovu prekomjernu reakciju kože na sunčevo zračenje, osobito UV zračenje. Ova reakcija može biti fototoksična i fotoalergijska, s različitim kliničkim manifestacijama (139).

5.1.1. Epidemiologija

Fototoksičnost je rezultat izravnog oštećenja tkiva i stanica nakon aktivacije fototoksičnog agensa izazvane UV zračenjem. Egzogena fotosenzitivnost povezana je s primjenom širokog spektra lijekova i kemikalija koje su danas u širokoj upotrebi, tako da se fototoksičnost može inducirati kod bilo koje osobe. Incidencija fotosenzitivnih reakcija varira ovisno o vrsti i učestalosti izloženosti okidačima. Lijekovi poput antibiotika (npr. tetraciklini), diuretika (npr. tiazidi), nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. naproksen) i psoralena, često su povezani s fototoksičnim reakcijama (140). Suprotno tome, fotoalergija je reakcija preosjetljivosti odgođenog tipa koja se sastoji od faze senzibilizacije, razdoblja inkubacije od 7 do 10 dana nakon prvog izlaganja i kliničke reakcije nakon bilo koje sljedeće izloženosti. Samo imunološki senzibilizirane osobe mogu razviti fotoalergiju (3).

5.1.2. Etiopatogeneza

Fotosenzitivne reakcije na kemikalije i lijekove dijele se na fototoksične i fotoalergijske reakcije, s različitim patogenetskim mehanizmima. Fototoksične reakcije nastaju kada se kemikalije ili lijekovi apsorbiraju u kožu i postanu fotoaktivni nakon izlaganja UV zračenju, osobito UVA, uz stvaranje slobodnih radikala koji oštećuju stanične membrane i DNA, uzrokujući upalu i oštećenje tkiva. Fotoalergijske reakcije nastaju kada UV zračenje promijeni kemijsku strukturu tvari koja tada djeluje kao haptent, vežući se za proteine u koži i izazivajući imuni odgovor. Ovaj odgovor uključuje senzibilizirane T-limfocite, koji uzrokuju upalu i oštećenje kože pri ponovnom izlaganju istom spoju (141). Patogeneza fotoalergije identična je onoj kod alergijskog kontaktnog dermatitisa, s izuzetkom da je prisutnost UV zračenja potrebna za induciranje stvaranja fotoalergena (3).

5.1.3. Klinička slika

Fototoksične reakcije obično se javljaju unutar nekoliko sati nakon izlaganja suncu i primjene fotosenzitivne tvari. Klinički, ove reakcije nalikuju teškoj opeklini od sunca. Javlja se eritem, odnosno intenzivno crvenilo kože na područjima izloženima suncu, često praćeno bolom i edemom kože. Također je česta pojava vezikula ili bula na jako zahvaćenim područjima. Nakon akutne faze, često zaostaje hiperpigmentacija kože. Fotoalergijske reakcije obično imaju odgođeni početak, javljaju se 24 do 72 sata nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti i okidaču. Kliničke manifestacije uključuju eritem, ali obično manje intenzivan nego kod fototoksičnih reakcija, kao i pojavu sitnih papula ili vezikula koje izazivaju osjećaj svrbeža i koje mogu izgledati kao ekcem. Kronična izloženost može dovesti do zadebljanja kože i pojave lihenifikacije. Osip se obično pojavljuje na područjima izloženima suncu, ali se može proširiti i na druge dijelove tijela zbog sistemske alergijske reakcije (142).

5.1.4. Dijagnostika

Histološki nalazi kod fototoksičnih reakcija uključuju edem dermisa, dilataciju kapilara i infiltraciju neutrofila. Česta je nekroza keratinocita, osobito u epidermisu, kao posljedica izravnog oštećenja stanica UV zračenjem. Kod fotoalergijskih reakcija, histološki nalazi pokazuju spongiozu, intercelularni edem epidermisa, perivaskularnu upalu u dermisu, te kod kroničnih slučajeva lihenifikaciju epidermisa i pojačanu pigmentaciju (141). Diferencijalna dijagnoza egzogene fotosenzitivnosti uključuje druge kožne bolesti koje mogu biti izazvane ili pogoršane izlaganjem suncu, poput polimorfne svjetlosne erupcije, sistemskog eritematoznog lupusa, aktiničkog pruriga te porfirija (140).

5.1.5. Liječenje

Liječenje egzogene fotosenzitivnosti sastoji se od uklanjanja uzročnika, zaštite od sunca te simptomatskog liječenja. Topički kortikosteroidi primjenjuju se za smanjenje upale kod fotoalergijskih reakcija. Antihistaminici djeluju na ublažavanje svrbeža kod fotoalergijskih

reakcija. Hidratantni preparati smanjuju suhoću, iritaciju i svrbež. U slučajevima teških reakcija, indicirani su sistemski kortikosteroidi ili drugi immunosupresivni lijekovi (141).

5.2. ENDOGENO UZROKOVANA FOTOLEZIVNOST

Endogena fotosenzitivnost uzrokovana lijekovima i kemikalijama nastaje kada određene tvari, nakon metabolizacije u tijelu, izazovu povećanu osjetljivost kože na UV zračenje. Ovi lijekovi i kemikalije, poput porfirina, izazivaju nakupljanje fotoosjetljivih spojeva u koži, što dovodi do pojačane reakcije na sunce. Takva fotosenzitivnost često je povezana s nasljednim poremećajima poput porfirija, gdje se ovi spojevi akumuliraju zbog metaboličkih defekata, uzrokujući eritem, vezikule i bule pri izlaganju UV zračenju (143).

6. DERMATOZE KOJE SU POGORŠANE DJELOVANJEM UV ZRAČENJA

Dermatoze koje se pogoršavaju djelovanjem UV zračenja obuhvaćaju skupinu kožnih bolesti koje se intenziviraju kada su izložene sunčevom svjetlu, posebno UV zrakama. UV zračenje, uključujući UVA i UVB zrake, može izazvati ili pogoršati simptome ovih bolesti, uzrokujući različite kožne reakcije i upale. Mehanizam djelovanja UV zračenja u tim slučajevima uključuje oštećenje DNA, oslobađanje upalnih medijatora i promjene u imunološkom odgovoru kože. Pogoršanje dermatosa izazvano UV zračenjem može se manifestirati kao pojačana upala, razvoj novih ili pogoršanje postojećih lezija. Ove bolesti često zahtijevaju stroge mjere zaštite od sunca, kao što su izbjegavanje izlaganja sunčevom svjetlu, nošenje zaštitne odjeće i korištenje krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom (85). Kontrola nad ovim dermatozama također može uključivati specifične terapije usmjerene na smanjenje upale i modulaciju imunološkog odgovora. UV zračenje može djelovati kao okidač za aktivaciju bolesti koje su u remisiji ili može pogoršati postojeće simptome, što otežava kontrolu bolesti i smanjuje kvalitetu života pacijenata. Zbog ovih izazova, važno je pravovremeno prepoznati i

dijagnosticirati dermatoze koje se pogoršavaju djelovanjem UV zračenja kako bi se spriječile komplikacije i osiguralo odgovarajuće liječenje.

ZAKLJUČAK

FD predstavljaju kompleksan spektar kožnih bolesti koje nastaju kao posljedica izloženosti sunčevom zračenju. FD se dijele u četiri glavne kategorije: imunološki posredovane FD, fotoosjetljivost uzrokovana nasljednim poremećajima u popravku DNA, fotoosjetljivost uzrokovana kromosomskom nestabilnošću i fotoosjetljivost uzrokovana kemijskim tvarima i lijekovima. Iako se manifestiraju na različite načine, njihova zajednička karakteristika abnormalna je reakcija kože na sunce. Razumijevanje patogeneze FD ključno je za dijagnostiku, prevenciju i liječenje, posebno u kontekstu sve veće svijesti o štetnim učincima UV zračenja na zdravlje kože. FD zahtijevaju multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju. S obzirom na veliku izloženost populacije sunčevom zračenju i učestalost korištenja fotosenzibilizirajućih lijekova, edukacija i svijest o ovim bolestima postaju sve važniji u očuvanju zdravlja kože.

Zaključno, FD su izazovan medicinski problem koji zahtijeva kontinuirano istraživanje i prilagodbu terapijskih strategija kako bi se osigurala najbolja moguća skrb za pacijente. Prevencija, rana dijagnostika i adekvatno liječenje ključni su za smanjenje negativnih učinaka koje ove bolesti mogu imati na kvalitetu života pacijenata.

LITERATURA

1. Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: A skin under challenge. *Int J Cosmet Sci.* 2013;35(3):224–32.
2. Wolf P, Runger TM. Ultraviolet Radiation. U: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, ur. *Dermatology.* 5th ed. Elsevier; 2024. p.1553-1562.
- 3.. Lim HW, Rosen CF. Photodermatologic Disorders. U: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, ur. *Dermatology.* 5th ed. Elsevier; 2024. p. 1564-1584.
- 4.. Hawk JLM, Norris PG, Honingsmann H. Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Idiopathic, Probably Immunologic, and Photoexacerbated. U: Kang S, ur. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9th ed. McGraw Hill / Medical; 2019. p. 1283-1296.
5. Ledo E. Photodermatosis. Part I: Photobiology, photoimmunology, and idiopathic photodermatoses. *Int J Dermatol.* 1993;32(6):387–96.
6. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;195(3):298–308.
7. Moschella SL. Photodermatoses. U: Moschella SL, Hurley HJ, ur. *Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985. p. 153-156.
8. Kostovic K. Fotodermatoze. U: Basta-Juzbasic A, i dr, ur. *Dermatovenerologija.* Medicinska naklada; 2014. p. 310-325.
9. Lehmann P. Photodermatoses. U: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, ur. *Braun- Falco's Dermatology.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. p. 757-772

10. Pile HD, Crane JS. Actinic Prurigo. 2024. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 12]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499957/>
11. Cuevas-Gonzalez JC, Vega-Memije ME, Borges-Yáñez SA, Rodríguez-Lobato E. Risk factors associated with actinic prurigo: a case control study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):774–8.
12. Grabczynska SA, Mcgregor JM, Kondeatis E, Vaughan RW, Hawk JL. Actinic prurigo and polymorphic light eruption: common pathogenesis and the importance of HLA-DR4/DRB1*0407. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):232–6.
13. Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Granados J, Flores O, Cortés-Franco R, Teixeira F, i dr. Actinic prurigo: an update. *Int J Dermatol*. 1995;34(6):380–4.
14. Rasch C. Some historical and Clinical Remarks on the Effect of Light on the Skin and Skin Diseases. *Proc R Soc Med*. 1926;20(1):11–30.
15. Young P, Finn BC, Pellegrini D, Bruetman JE. Hutchinson (1828-1913), su historia, su tríada y otras tríadas de la medicina. *Rev Med Chil*. 2010;138(3).
16. Magaña M, Landeta-Sa AP. Prurigo solar y su asociación con el HLA-DR4 (DRB1*0407). *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023;80(1).
17. Brandt R. Dermatological Observations on the Navaho Reservation. *Arch Dermatol*. 1958;77(5):581.
18. Davis LR, Marten RH, Sarkany I. Atopic eczema in European and Negro West Indian infants in London. *Br J Dermatol*. 1961;73(11):410–4.
19. Calnan CD, Meara RH. Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo). *Clin Exp Dermatol*. 1977;2(4):365–72.
20. Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic prurigo. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):335-44

21. Addo HA, Frain-Bell W. Actinic prurigo - a specific photodermatosis? *Photodermatol.* 1984;1(3):119–28.
22. Suárez A, Valbuena MC, Rey M, de Porras Quintana L. Association of HLA subtype DRB1*0407 in Colombian patients with actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(2):55–8.
23. Lane PR, Hogan DJ, Martel MJ, Reeder B, Irvine J. Actinic prurigo: clinical features and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5):683–92.
24. Moncada B, González-Amaro R, Baranda ML, Loredó C, Urbina R. Immunopathology of polymorphous light eruption. T lymphocytes in blood and skin. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):970–3.
25. González-Amaro R, Baranda L, Salazar-Gonzalez JF, Abud-Mendoza C, Moncada B. Immune sensitization against epidermal antigens in polymorphous light eruption. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(1):70–3.
26. Gómez A, Umana A, Trespalacios AA. Immune responses to isolated human skin antigens in actinic prurigo. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2006;12(3):BR106-113.
27. Torres-Alvarez B, Baranda L, Fuentes C, Delgado C, Santos-Martinez L, Portales-Perez D, i dr. An immunohistochemical study of UV-induced skin lesions in actinic prurigo. Resistance of langerhans cells to UV light. *Eur J Dermatol EJD.* 1998;8(1):24–8.
28. Calderón-Amador J, Flores-Langarica A, Silva-Sánchez A, Donis-Maturano L, Granados J, Vega-Memije E, i dr. Epidermal Langerhans cells in Actinic prurigo: a comparison between lesional and non-lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(4):438–40.

29. Arrese JE, Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Cortés-Franco R, Guevara E, i dr. Effectors of inflammation in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):957–61.
30. Menagé H du P, Vaughan RW, Baker CS, Page G, Proby CM, Breathnach SM, i dr. HLA-DR4 may determine expression of Actinic Prurigo in British patients. *J Invest Dermatol*. 1996;106(2):362–4.
31. Ferguson J, Ibbotson S. The idiopathic photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18(4):257–73.
32. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortes-Franco R, Dominguez-Soto L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *Dermatol Ther*. 2003;16(1):40–4.
33. Grabczynska SA, Carey BS, McGregor JM, Hawk JL, Vaughan RW. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphism at position –308 is not associated with actinic prurigo. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(8):700–4.
34. Hawk J. Benign summer light eruption and polymorphic light eruption: genetic and functional studies suggest that a revised nomenclature is required. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(3):173–5.
35. Dawe RS, Ferguson J. A family with actinic prurigo and polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*. 1997;137(5):827–9.
36. Lopez Gonzalez G. Solar prurigo. *Arch Argent Dermatol*. 1961;11:301–18.
37. Pardo-Zamudio AC, Valbuena MC, Jiménez-Torres HD, Colmenares-Mejía CC. Actinic prurigo in a dermatological reference center in Colombia: 108 cases. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 2020;40(3):487–97.
38. Lane PR, Moreland AA, Hogan DJ. Treatment of actinic prurigo with intermittent short-course topical 0.05% clobetasol 17-propionate. A preliminary report. *Arch Dermatol*. 1990;126(9):1211–3.

39. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, i dr. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1021–8.
40. Las DY, Youn JI, Park MH, Chung JH. Actinic prurigo: limited effect of PUVA. *Br J Dermatol.* 1997;136(6):972–3.
41. Pile HD, Crane JS. Actinic Prurigo. [Updated 2023 Jun 28]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499957/>
42. Rice AS, Bermudez R. Hydroa Vacciniforme. [Updated 2023 Jun 15]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545312/>
43. Nitiyarom R, Wongpraparut C. Hydroa Vacciniforme and Solar Urticaria. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):345–53.
44. Quintanilla-Martinez L, Fend F. Deciphering hydroa vacciniforme. *Blood.* 2019;133(26):2735–7.
45. Gupta G, Man I, Kemmett D. Hydroa vacciniforme: A clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(2):208–13.
46. Sonnex TS, Hawk JL. Hydroa vacciniforme: a review of ten cases. *Br J Dermatol.* 1988;118(1):101–8.
47. Sato K, Taguchi H, Maeda T, Yoshikawa K. Pyridoxine Toxicity to Cultured Fibroblasts Caused by Near-Ultraviolet Light. *J Invest Dermatol.* 1993;100(3):266–70.
48. Hashizume H, Tokura Y, Oku T, Iwamoto Y, Takigawa M. Photodynamic DNA-breaking activity of serum from patients with various photosensitivity dermatoses. *Arch Dermatol Res.* 1995;287(6):586–90.

49. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous Light Eruption. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):315–34.
50. Sanguenza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme–like cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):112–9.
51. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, Oono T, Morizane S, Ohtsuka M, et al. Pathogenic Link Between Hydroa Vacciniforme and Epstein-Barr Virus–Associated Hematologic Disorders. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):587-95.
52. Huggins RH, Leithauser LA, Eide MJ, Hexsel CL, Jacobsen G, Lim HW. Quality of life assessment and disease experience of patient members of a web-based hydroa vacciniforme support group. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25(4):209–15.
53. Ferguson J. The Idiopathic Photodermatoses. U: Harper J, editor. *Harper’s Textbook of Pediatric Dermatology*. Wiley; 2011.
54. Haxthausen H. Persistent hypersensitivity to light after intravenous injections of trypanflavine. *Br J Dermatol Syphilis*. 1933;45(1):16–8.
55. Hawk JL, Magnus IA. Chronic actinic dermatitis- an idiopathic photosensitivity syndrome including actinic reticuloid and photosensitive eczema [proceedings]. *Br J Dermatol*. 1979;101 Suppl 17:24.
56. Que SK, Brauer JA, Soter NA, Cohen DE. Chronic actinic dermatitis: an analysis at a single institution over 25 years. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2011;22(3):147–54.
57. Lim HW, Cohen D, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with Compositae, fragrances, and pesticides. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(1):108–11.

58. Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2014;32:355-61
59. Hawk JLM. Chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(6):312-4.
60. Wolverson JE, Soter NA, Cohen DE. The Natural History of Chronic Actinic Dermatitis: an analysis at a single institution in the United States. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2014;25(1):27-31.
61. Sugita K, Shimauchi T, Tokura Y. Chronic actinic dermatitis associated with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):38-40.
62. Thomsen K. The development of Hodgkin's disease in a patient with actinic reticuloid. *Clin Exp Dermatol*. 1977;2(2):109-13.
63. Adachi Y, Horio T. Chronic actinic dermatitis in a patient with adult T-cell leukemia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(3):147-9.
64. Bilisland D, Crombie IK, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome: no association with lymphoreticular malignancy. *Br J Dermatol*. 1994;131(2):209-14.
65. Ashinoff R, Buchness MR, Lim HW. Lymphoma in a black patient with actinic reticuloid treated with PUVA: Possible etiologic considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5):1134-7.
66. Forsyth EL, Millard TP. Diagnosis and pharmacological treatment of chronic actinic dermatitis in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27(6):451-6.
67. Dawe RS. Chronic Actinic Dermatitis in the Elderly: recognition and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(3):201-7.
68. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2003;16(1):45-51.

69. Chew A, Bashir SJ, Hawk JL, Palmer R, White IR, McFadden JP. Contact and photocontact sensitization in chronic actinic dermatitis: a changing picture. *Contact Dermatitis*. 2010;62(1):42–6.
70. Bakels V, van Oostveen JW, Preesman AH, Meijer CJ, Willemze R. Differentiation between actinic reticuloid and cutaneous T cell lymphoma by T cell receptor gamma gene rearrangement analysis and immunophenotyping. *J Clin Pathol*. 1998;51(2):154–8.
71. Meola T, Sanchez M, Lim HW, Buchness MR, Soter NA. Chronic actinic dermatitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol*. 1997;137(3):431–6.
72. Pacheco D, Fraga A, Travassos AR, Antunes J, Freitas J, Soares de Almeida L, i dr. Actinic reticuloid imitating Sézary syndrome. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2012;21(3):55–7.
73. Patel N, Konda S, Lim HW. Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(5):398–400.
74. Ferguson J. Diagnosis and treatment of the common idiopathic photodermatoses. *Australas J Dermatol*. 2003;44(2):90–6.
75. Uetsu N, Okamoto H, Fujii K, Doi R, Horio T. Treatment of chronic actinic dermatitis with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):881–4.
76. Baldo A, Prizio E, Mansueto G, Somma P, Monfrecola G. A case of chronic actinic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treat*. 2005;16(4):245–8.
77. Schuster C, Zepter K, Kempf W, Dummer R. Successful treatment of recalcitrant chronic actinic dermatitis with tacrolimus. *Dermatol Basel Switz*. 2004;209(4):325–8.
78. Evans AV, Palmer RA, Hawk JLM. Erythrodermic chronic actinic dermatitis responding only to topical tacrolimus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(1):59–61.

79. Ma Y, Lu Z. Treatment with topical tacrolimus favors chronic actinic dermatitis: a clinical and immunopathological study. *J Dermatol Treat.* 2010;21(3):171–7.
80. Larangeira de Almeida H. Successful treatment of chronic actinic dermatitis with topical pimecrolimus. *Int J Dermatol.* 2005;44(4):343–4.
81. Norris PG, Camp RD, Hawk JL. Actinic reticuloid: response to cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2):307–9.
82. Leigh IM, Hawk JL. Treatment of chronic actinic dermatitis with azathioprine. *Br J Dermatol.* 1984;110(6):691–5.
83. Thomson MA, Stewart DG, Lewis HM. Chronic actinic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):784–6.
84. Chen JC, Lian CH. Chronic actinic dermatitis in an old adult significantly improved by dupilumab. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022;38(2):176–7.
85. Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology.* 6th ed. CRC Press; 2007. p. 238–241.
86. Harris BW, Crane JS, Schlessinger J. Solar Urticaria. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 13]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441986/>
87. Gaebelein-Wissing N, Ellenbogen E, Lehmann P. Solar urticaria: Clinic, diagnostic, course and therapy management in 27 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(11):1261–8.
88. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1149-54.

89. Nahhas AF, Oberlin DM, Braunberger TL, Lim HW. Recent Developments in the Diagnosis and Management of Photosensitive Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):707–31.
90. Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1233–44.
91. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):1030–2.
92. Lyons AB, Peacock A, Zubair R, Hamzavi IH, Lim HW. Successful treatment of solar urticaria with UVA1 hardening in three patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(3):193–5.
93. Snast I, Kremer N, Lapidoth M, Enk CD, Tal Y, Rosman Y, i dr. Omalizumab for the Treatment of Solar Urticaria: Case Series and Systematic Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1198-1204.
94. Lembo S, Raimondo A. Polymorphic Light Eruption: What's New in Pathogenesis and Management. *Front Med*. 2018;5:252.
95. Oakley AM, Ramsey ML. Polymorphic Light Eruption. [Updated 2023 Aug 8]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430886/>
96. Epstein JH. Polymorphous light eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(4):329–43.
97. Ren G, Su J, Zhao X, Zhang L, Zhang J, Roberts AI, i dr. Apoptotic cells induce immunosuppression through dendritic cells: critical roles of IFN- γ and nitric oxide. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008;181(5):3277–84.
98. Lembo S, Fallon J, O'Kelly P, Murphy GM. Polymorphic light eruption and skin cancer prevalence: is one protective against the other? *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1342–7.

99. Choi D, Kannan S, Lim HW. Evaluation of patients with photodermatoses. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):267–75.
100. Rossi MT, Arisi M, Lonardi S, Lorenzi L, Ungari M, Serana F, i dr. Cutaneous infiltration of plasmacytoid dendritic cells and T regulatory cells in skin lesions of polymorphic light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):985–91.
101. Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE. Treatment of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(5):217–27.
102. Proby CM, Baker CS, Morton O, Hawk JL. New broad-spectrum sunscreen for polymorphic light eruption. *Lancet Lond Engl.* 1993;341(8856):1347–8.
103. Ortel B, Wechdorn D, Tanew A, Hönigsmann H. Effect of nicotinamide on the phototest reaction in polymorphous light eruption. *Br J Dermatol.* 1988;118(5):669–73.
104. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):46–7.
105. Patel DC, Bellaney GJ, Seed PT, Mcgregor JM, Hawk JLM. Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2000;143(4):828–31.
106. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V, Ibbotson S, i dr. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen–ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):24–55.
107. Bilisland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol.* 1993;129(6):708–12.

108. Mastalier U, Kerl H, Wolf P. Clinical, laboratory, phototest and phototherapy findings in polymorphic light eruptions: a retrospective study of 133 patients. *Eur J Dermatol.* 1998;8(8):554–9.
109. Man I, Dawe RS, Ferguson J. Artificial hardening for polymorphic light eruption: Practical points from ten years' experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15(3–4):96–9.
110. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs Context.* 2022;11:1–17.
111. Lehmann A. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie.* 2003;85(11):1101–11.
112. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today.* 1999;5(2):86–94.
113. Berneburg M, Kraemer KH. Xeroderma Pigmentosum and other DNA repair-deficient photodermatoses. In: *Photodermatology.* CRC Press; 2007. p. 239–50.
114. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168–76.
115. Evans MK, Taffe BG, Harris CC, Bohr VA. DNA strand bias in the repair of the p53 gene in normal human and xeroderma pigmentosum group C fibroblasts. *Cancer Res.* 1993;53(22):5377–81.
116. Hengge UR, Emmert S. Clinical features of xeroderma pigmentosum. *Adv Exp Med Biol.* 2008;637:10–8.
117. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised

- study. Xeroderma Pigmentosum Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9260):926–9.
118. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, i dr. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Eng J Med.* 2015;373(17):1618–26.
 119. Malesu R, Martin AJ, Lyons JG, Scolyer RA, Chen AC, McKenzie CA, i dr. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention: effects of nicotinamide on melanoma in vitro and in vivo. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* 2020;19(2):171–9.
 120. Kohli I, Shafi R, Isedeh P, Griffith JL, Al-Jamal MS, Silpa-archa N, i dr. The impact of oral Polypodium leucotomos extract on ultraviolet B response: A human clinical study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):33-41.
 121. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Díaz F, Mihm MC, i dr. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):910–8.
 122. Tanaka J, Nagai T, Okada S. Serum concentration of coenzyme Q in xeroderma pigmentosum. *Rinsho Shinkeigaku.* 1998;38(1):57–9.
 123. Sarasin A. Progress and prospects of xeroderma pigmentosum therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2008;637:144-51
 124. Dupuy A, Sarasin A. DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease. *Mutat Res.* 2015;776:2–8.
 125. Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(5–6):161–70.
 126. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):68–84.

127. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev.* 2017;33:3–17.
128. Cleaver JE, Crowley E. UV Damage, DNA Repair And Skin Carcinogenesis. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2002;7:d1024-1043.
129. Spivak G. UV-sensitive syndrome. *Mutat Res.* 2005;577(1–2):162–9.
130. Itin PH, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: review of sulfur-deficient brittle hair syndromes and association with the ectodermal dysplasias. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(5):705–17.
131. Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair.* 2010;9(1):2–10.
132. Mezzina M, Eveno E, Chevallier-Lagente O, Benoit A, Carreau M, Vermeulen W, i dr. Correction by the ERCC2 gene of UV sensitivity and repair deficiency phenotype in a subset of trichothiodystrophy cells. *Carcinogenesis.* 1994;15(8):1493–8.
133. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol.* 2017;8(1):4–23.
134. German J, Sanz MM, Ciocci S, Ye TZ, Ellis NA. Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry. *Hum Mutat.* 2007;28(8):743–53.
135. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, i dr. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet.* 2001;102(1):11–7.
136. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):2.

137. Alsabbagh M. Rothmund-Thomson syndrome: A review of clinical and molecular aspects. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2020;24(1):5.
138. Martins DJ, Di Lazzaro Filho R, Bertola DR, Hoch NC. Rothmund-Thomson syndrome, a disorder far from solved. *Front Aging.* 2023;4:1296409.
139. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy in man. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(2):141–7.
140. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):551–73.
141. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol.* 2021;19(1):19–29.
142. Kerr HA, Lim HW. Photodermatoses in African Americans: a retrospective analysis of 135 patients over a 7-year period. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):638–43.
143. Oakley AM, Badri T, Harris BW. Photosensitivity. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 13]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431072/>

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Romani Čeović, koja mi je pružila priliku da svoj rad pišem na katedri koja me od samih početaka susreta s medicinom zanima. Hvala Vam na pomoći, savjetima i iznimnom razumijevanju tijekom pisanja diplomskog rada.

S najvećim ponosom želim zahvaliti svojim roditeljima, Zvezdani i Tonku te svojoj sestri Lari, bez Vas ništa od ovog ne bi bilo moguće. Hvala Vam što ste bili uz mene u svim lijepim i teškim trenucima tijekom studiranja, od prvog dana prijemnog ispita pa sve do završnog ispita bili ste mi najveća utjeha i potpora.

Želim se zahvaliti prof.dr.sc. Zrinjki Paštar i prim.dr.sc. Tonku Marinoviću koji su mi neizmjereno pomogli tijekom studiranja, nadam se da ću jedan dan biti barem upola dobar doktor kao i Vi! Hvala mojoj prof.dr.sc. Jendričko koja mi je pokazala da postoji svjetlo na kraju tunela.

Želim se zahvaliti svojim prijateljima i kolegama Adeli Ranogajec, Luki Petanjeku i Emi Barac tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Hvala Vam što ste bili tu uz mene kroz smijeh i suze tijekom najtežih perioda. Hvala mojoj prijateljici Romei Tursan koja je uz mene od samog početka studiranja.

Moju diplomu posvećujem svom dedi Joku. Najveća želja mu je bila doživjeti završetak mog studija, tako da mu s ponosom mogu reći: „Deda, vidi postala sam doktorica!“

Bez svih Vas ništa od ovog ne bi bilo moguće, zato hvala Vam svima od srca!

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23. rujna 1998. godine u Zagrebu, gdje sam pohađala OŠ Pantovčak, a nakon toga XV. gimnaziju (MIOC). Za vrijeme osnovne i srednje škole, aktivno sam se bavila sportovima (sinkronizirano plivanje, odbojka) te učenjem stranih jezika (francuski). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2017./2018.