

Diferencijalna dijagnoza eritema lica

Bosnić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:752199>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Filip Bosnić

**Diferencijalna dijagnoza
eritema lica**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Zrinka Bukvić Mokos, dr. med.

Popis i objašnjenja korištenih kratica:

AD	atopijski dermatitis
DLE	diskoidni eritemski lupus
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)
IKD	kontaktni nealergijski dermatitis
IPL	engl. intense pulsed light
KAD	kontaktni alergijski dermatitis
KLK5	kalikrein 5
KTP	engl. potassium titanyl phosphate
MMP	matriks- metaloproteinaze
NRS	engl. National Rosacea Society
PD	perioralni dermatitis
PDL	engl. pulsed dye laser
PPD	parafenilendiamin
ROS	reaktivni spojevi kisika (engl. reactive oxygen species)
SD	seborejični dermatitis
SLE	sustavni eritemski lupus
SSSB	standardizirana biopsija površinske kože (engl. standardized skin surface biopsy)
TLR2	<i>Toll-like receptor 2</i>

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ROZACEJA	2
2.1. Definicija	2
2.2. Epidemiologija.....	2
2.3. Etiopatogeneza	2
2.4. Klinička slika	3
2.5. Dijagnoza	4
2.6. Terapija.....	5
3. DEMODIKOZA	9
4. PERIORALNI DERMATITIS	11
5. KONTAKTNI DERMATITIS	13
5.1. Kontaktni nealergijski (iritativni) dermatitis.....	13
5.2. Kontaktni alergijski dermatitis.....	15
6. FOTODERMATOZE	17
6.1. Fototoksični dermatitis	17
6.2. Fotoalergijski dermatitis	18
7. ATOPIJSKI DERMATITIS.....	19
8. SEBOREJIČNI DERMATITIS	20
9. DERMATOMIKOZE	21
10. PERIORBITALNI DERMATITIS.....	22
11. AUTOIMUNE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA.....	22
11.1. Dermatomiozitis	22
11.2. Diskoidni eritemski lupus.....	23
11.3 Sustavni eritemski lupus.....	23
12. ZAKLJUČAK.....	24
13. ZAHVALA.....	25
14. LITERATURA.....	26
15. ŽIVOTOPIS	29

SAŽETAK

Diferencijalna dijagnoza eritema lica

Filip Bosnić

Eritem u predjelu lica čest je simptom brojnih fizioloških stanja te dermatoloških i sustavnih bolesti. Eritem lica predstavlja pravi dijagnostički izazov za kliničare i izrazito psihičko opterećenje za bolesnika. Diferencijalna dijagnoza dermatoloških bolesti obilježenih eritemom lica izrazito je široka te uključuje rozaceju, demodikozu, perioralni dermatitis, kontaktni nealergijski i alergijski dermatitis, fototoksične i fotoalergijske dermatoze, atopijski dermatitis, seborejični dermatitis, gljivične infekcije, periorbitalni dermatitis, dermatomiozitis, diskoidni eritemski lupus, sustavni eritemski lupus i neke rjeđe bolesti. Za većinu gore navedenih bolesti iskusan kliničar može postaviti dijagnozu već na temelju detaljne anamneze i kliničke slike. Detalji iz anamneze o tipu i vremenu nastanka lezije, pratećim simptomima, uporabi sustavnih lijekova ili lokalnih pripravaka, o čimbenicima koji provociraju bolest te pojavnosti sličnih bolesti kože u obitelji olakšavaju postavljenje dijagnoze. U nejasnim slučajevima potrebne su dodatne dijagnostičke pretrage. Predio lica je zbog svojih anatomskih i fizioloških osobitosti izrazito osjetljiva regija stoga je potrebno s oprezom primjenjivati pojedine lokalne pripravke kao što su lokalni kortikosteroidi.

Ključne riječi: eritem lica, diferencijalna dijagnoza, anamneza

SUMMARY

Differential diagnosis of facial erythema

Filip Bosnić

Facial erythema is a common skin symptom, with heterogeneous clinical presentation, including various dermatological and systemic diseases and conditions that cause flushing. Facial erythema represents a major diagnostic challenge for clinicians and may cause a psychologic burden for the patient. Differential diagnosis of facial erythema is broad. Several cutaneous diseases like rosacea, demodicosis, perioral dermatitis, contact allergic and irritant dermatitis, phototoxic and photoallergic dermatitis, atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, fungi infection, periorbital dermatitis, dermatomyositis, cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, and some less common diseases are included in the differential diagnosis of facial erythema. An experienced clinician can set diagnosis, for most of the listed diseases, based almost exclusively on patient's history and physical examination. A clinician should take into concern details of anamnesis about the type and time of the appearance of the lesion, the accompanying symptoms, the use of systemic therapy or topical drugs, the presence of disease-precipitating factors and the appearance of similar skin disease in the patient's family history. In unclear cases, there is a need for additional diagnostic tests. Due to its anatomical and physiological characteristics, the facial area is a highly sensitive region, therefore certain local drugs such as local corticosteroids should be applied with caution.

Keywords: facial erythema, differential diagnosis, anamnesis

1. UVOD

Eritem lica može biti uzrokovan čitavom lepezom bolesti različite etiopatogeneze te popraćen nizom znakova i simptoma osnovne bolesti, kojima je zajedničko obilježje eritem lociran u predjelu lica. Kožne bolesti koje imaju tipičnu lokalizaciju povezanu uz pojedini dio tijela nazivaju se regionalne dermatoze. Postoje brojni načini klasifikacije dermatoloških bolesti, no praksa je "zapadnjačke dermatologije" klasifikacija bolesti na temelju etiopatogeneze ili, rjeđe, na temelju slične kliničke prezentacije. Rijetko kada se koristi podjela bolesti prema regijama tijela na kojima se nalaze. Usprkos tome regija lica, zbog svojih karakterističnih obilježja (veća izloženost vanjskim čimbenicima te fiziološke i anatomske osobitosti) ipak predstavlja predilekcijsko mjesto za određene dermatoze (1). Prema anglosaksonskoj literaturi, pojam crvenog lica (engl. „red face“) definiran je kao "lezije locirane isključivo ili predominantno na području lica kao rezultat promjena u krvnoj opskrbi kože uzrokovanoj brojnim različitim uzrocima" (2). Sam pojam podrazumijeva eritem lociran na licu, koje može biti širokog spektra uzroka. Najčešći uzroci su upravo oni benigni koje je većina pojedinaca doživjela barem jednom u životu, a prolazne su prirode: crvenilo lica uzrokovano povišenom tjelesnom temperaturom, emocijama (anksioznost, sram), lijekovima, vrućim napitcima, alkoholom, začinjenom hranom ili tjelovježbom. Crvenilo lica ima značajan utjecaj na kvalitetu života pojedinca. Društveni život, samopouzdanje, raspoloženje, percepcija samoga sebe samo su neki od aspekata života koji mogu biti bitno narušeni (2–7). Brojne se bolesti kože s većom ili manjom učestalošću javljaju u populaciji s kliničkom slikom eritema lica: rozaceja, demodikoza, kontaktni dermatitis, dermatomikoze, seborejični i atopijski dermatitis, akne, perioralni i periorbitalni dermatitis, fotodermatoze, autoimune bolesti veziva te brojne druge. Rijetki, ali životno ugrožavajući uzroci crvenila lica jesu anafilaksa, mastocitoza te neke vrste tumora (neuroendokrini, medularni tumor štitnjače, tumor bubrega, gušterače) (2,5). Poznavanje bolesti koje ulaze u diferencijalnu dijagnozu eritema u predjelu lica nužno je za postavljanje točne dijagnoze i pravodobno liječenje (1).

2. ROZACEJA

2.1. Definicija

Rozaceja je kronična upalna bolest središnjeg dijela lica. Dijagnoza bolesti uglavnom se postavlja na temelju kliničke slike; stoga je bitno poznavati klasični trijas koji se vežu uz ovu bolest: eritem lica, teleangiektazije te moguća prisutnost papula i pustula. Uz već navedene tipične promjene kože mogu biti prisutni i edem lica intermitentnog ili kroničnog tipa, zadebljanje zahvaćene kože te osjećaj pečenja ili bockanja. National Rosacea Society (NRS) je podijelio rozaceju u 4 podtipa (eritematoteleangiektatični, papulopustulozni, okularni te fimatozni podtip) i 1 varijantu (granulomatozna rozaceja) (2,3).

2.2. Epidemiologija

Rozaceja je bolest tipična za svjetloputu populaciju Sjeverne Europe odnosno za fototipove kože 1 i 2 prema Fitzpatricku (3,4,6). Također je zamijećena i kod osoba azijskog i afričkog podrijetla te kod Latinoamerikanaca, ali s puno manjom prevalencijom (4). Učestalost bolesti je najveća između 40. i 50. godine života iako se prve promjene u nekih bolesnika mogu uočiti već nakon 30. godine života. Bolest je češće zastupljena u žena iako su muškarci daleko češće zahvaćeni težim tipovima kao što je fimatozna rozaceja. Smatra se da se prevalencija rozaceje kreće između 1% i 10%, ovisno o ispitivanoj populaciji i primijenjenoj metodologiji (3,6).

2.3. Etiopatogeneza

Uzrok rozaceje nije do kraja razjašnjen te je i danas predmet brojnih istraživanja. Poznato je da je bolest multifaktorijalne prirode te da na razvoj bolesti imaju utjecaj brojni čimbenici (naslijeđe, okolišni, prehrana) koji u interakciji s promijenjenim prirođenim imunskim odgovorom daju raznoliku kliničku prezentaciju bolesti. Provocirajući čimbenici (UV svjetlo, hladnoća, toplina, vjetar, konzumacija alkohola i vrlo začinjene hrane, psihički stres) aktiviraju *Toll-like* receptore 2 te uzrokuju pretjerano stvaranje lokalne proteaze kalikrein 5 (KLK5) u epidermisu. KLK5 posljedično katalizira pretvorbu peptida katelicidina LL37 u njegov aktivni oblik odgovoran za angiogenezu i upalna zbivanja. Zastupljena je i teorija o poremećenoj reaktivnosti endotela krvnih žila, jer je utvrđena povećana ekspresija brojnih markera, adhezijskih molekula i vazoaktivnih čimbenika u endotelu osoba s rozacejom. U

prilog toj teoriji govori i činjenica o uspješnosti uklanjanja eritema $\alpha 1$ agonistima. Utjecaj UV svjetla također je jedan od čimbenika za koji je dokazano da uzrokuje egzacerbaciju bolesti. Zadovoljavajući rezultati nakon provedene terapije antibioticima (metronidazol, tetraciklini, azitromicin) naveli su istraživače na proučavanje utjecaja oksidativnog stresa i oštećenja uzrokovanih reaktivnim spojevima kisika (ROS) na razvoj bolesti jer gore navedeni antibiotici osim antimikrobnog posjeduju i protuupalno djelovanje koje uspješno reducira simptome bolesti. Među istraživačima se još uvijek vode rasprave oko utjecaja grinje *Demodex folliculorum* na razvoj rozaceje. *Demodex* je komenzal kože no pretpostavlja se da u povećanom broju može djelovati kao okidač na imunski sustav i mehanički opstruirati pilosebacealnu jedinicu te uzrokovati sliku rozaceje. U prilog toj teoriji govori i uspješnost terapije lokalnim antiparazitarnim lijekom- permetrinom. Neke teorije govore o vektorskoj ulozi *Demodexa* na kojem je izoliran *Bacillus oleronius*. Utvrđeno je da 2 antigena *B. oleroniusa*, HSP (engl. heat shock proteins) i lipoproteini, također aktiviraju TLR i tako potiču upalna zbivanja. Prijašnja mišljenja o utjecaju *Helicobacter pylori* na razvoj bolesti danas se napuštaju (3,4,6,8,9).

2.4. Klinička slika

Prema ranijim klasifikacijama, postoje 4 stadija rozaceje čija se obilježja međusobno preklapaju i prelaze jedan u drugi. Bolest tipično počinje mediofacijalno, na konveksnim dijelovima lica, kao simetrično prolazno ili trajno crvenilo s teleangiektazijama. U drugom stadiju se uz trajni eritem javljaju i papule i pustule, a mogu biti prisutni simptomi okularne rozaceje. Posljednji stadij obilježen je velikim upalnim nodulima i bujanjem veziva. NRS je 2004. godine objavio podjelu koja razlikuje 4 tipa i 1 varijantu. Ta podjela, za razliku od starijih klasifikacija, ne govori o mogućnosti prelaska jednog tipa u drugi. Razlikujemo eritematoteleangiektatički tip u kojem je prisutno crvenilo lica, najčešće obraza, prošarano teleangiektazijama. Za ovaj tip poznata je uska povezanost s okularnom rozaceom. Što je dulja prisutnost simptoma eritematoteleangiektatičnog tipa, veća je šansa da i oko bude zahvaćeno. Papulopustulozni tip karakterizira pojava papula i pustula na eritematoznoj podlozi, zbog čega se taj tip bolesti laici često pogrešno nazivaju "aknama odraslih". Može biti popraćen fimatoznim promjenama ili edemom lica. U slučaju kada edem i fibroza zahvate veliku površinu lica, tu kliničku prezentaciju, nazivamo Morbihanova bolest. Istraživanja su pokazala značajan porast *Staphylococcus epidermidis* u pustulama,

tako da se u budućnosti očekuju dodatna istraživanja vezana uz ulogu *S. epidermidisa* u patogenezi ovog tipa bolesti (3). Treći tip naziva se okularna rozaceja. Podatci o njenoj zastupljenosti variraju, ali pretpostavlja se da je prisutna u oko 1/3 bolesnika. Zastupljenost među spolovima je podjednaka. Klinička slika obilježena je čitavim spektrom okularnih simptoma koji zahvaćaju vjeđu i/ili površinu oka. Blefaritis, disfunkcija Meibomovih žlijezda, hordeolum/halacion, teleangiektazije ruba vjeđe te insuficijencija suznog filma česte su prezentacije okularne rozaceje. Kronični difuzni konjunktivitis, keratitis, iritis ili iridociklitis rijetke su, ali po vid opasne prezentacije ove bolesti (4). Istraživanja nisu pronašla poveznicu između stupnja zahvaćenosti oka i kože (3). Posljednji tip je fimatozna rozaceja, najrjeđa je manifestacija od koje tipično oboljevaju muškarci između 45 do 60 godina (3,10). Kožne promjene očituju se u vidu hipertrofije vezivnog tkiva i proliferacije žlijezda lojnica u predjelu nosa (rinofima), čela (metafima), brade (gnatofima), uha (otofima), kapaka (blefarofima), iako postoje zapisi i o ekstrapacijalnoj zahvaćenosti (presternalna regija, vlasište, podlaktice). Fimatozne promjene su izrazito progresivne te pokazuju tendenciju iznimnog narušavanja izgleda zahvaćenog područja. Najčešće vidimo upravo rinofimu, u narodu poznatu pod stigmom "nos alkoholičara". Promjene veziva mijenjaju oblik nosa koji u ekstremnim slučajevima podsjeća na gomolj. Nos je povećan, nepravilnih zaobljenih rubova, ispresijecan brazdama i naglašenih dilatiranih folikula ispunjenih sebumom i keratinom. Razlikuju se dva oblika rinofime: glandularni (već opisanih obilježja) i fibroangiوماتozni koji je prošaran teleangiektazijama koje mu daju karakterističnu bakreno-crvenu boju (3,6,10). Ostale kliničke varijante bolesti podrazumijevaju granulomatoznu i fulminantnu verziju rozaceje. Granulomatozna rozaceja obilježena je papulama i pustulama ispunjenim želatinoznom supstancom na području obraza i oko usta i očiju. Fulminantna rozaceja je obilježena cistama, apscesima i drenažnim sinusima uz papule i pustule, tako često oponaša *acne fulminans* (3).

2.5. Dijagnoza

Dijagnoza rozaceje postavlja se na temelju kliničke slike. Klasični trijas eritema, teleangiektazija te moguća prisutnost papula i pustula uz anamnestičke podatke o pogoršanju bolesti uz prisutnosti provocirajućih čimbenika (konzumacija alkohola i začinjene hrane, pojedini lijekovi, UV zračenje, toplina, hladnoća, vjetar) dovoljni su za postavljanje dijagnoze (4,6). Osim dermatologa u procesu dijagnostike katkad

sudjeluju i oftalmolozi, poglavito ako su prisutni jedino znakovi okularne rozaceje (4). Problem nastaje kada se neke bolesti prezentiraju sličnim znakovima kao rozaceja, tako da rozaceja ima izrazito široku diferencijalnodijagnostičku paletu. Jedna od najčešćih pogrešaka događa se u slučaju *acne vulgaris*. Od akne tipično obolijeva mlađa populacija; papulopustulozne promjene, upalni i apscedirajući čvorovi daleko su izraženije, teleangiektazije nisu prisutne, a koža je posebno sklona cijeljenju ožiljcima. Usprkos poglavite zahvaćenosti adolescentske populacije smatra se da čak 7% odrasle populacije boluje od adultnog oblika akne. Stoga ne čudi da starija dob pacijenta, klinički nalaz eritema te papula i pustula pojedine kliničare navede na trag krive dijagnoze. To se može izbjeći poznavanjem jednostavne diferencijalno dijagnostičke činjenice da uz akne mora biti prisutan nalaz komedona, dok su u rozaceje prisutne teleangiektazije. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze perioralni i periorbitalni dermatitis, seboreični i atopijski dermatitis, sustavni eritemski lupus (SLE), diskoidni eritemski lupus (DLE), dermatomiozitis, demodikoza, kontaktni dermatitis, fotodermatoze te gljivične infekcije lica. Diferencijalno dijagnostičke razlike detaljnije će biti objašnjene u zasebnim poglavljima ovog rada. Biopsija se kao dijagnostička opcija koristi jedino u situacijama kada na temelju kliničke slike nije moguće sa sigurnošću isključiti neku od gore navedenih diferencijalnih dijagnoza (2,3,6).

2.6. Terapija

Liječenje rozaceje odvija se na više razina. Nakon otkrivanja i utvrđivanja precipitirajućih faktora za bolest, bolesnika se educira o načinima izbjegavanja istih. Poseban se naglasak valja staviti na edukaciju o opasnosti izlaganja suncu, te načinima pravilne zaštite od UV zračenja. Bolesnika se savjetuje o izbjegavanju UV zračenja, korištenju šešira širokog oboda te uporabi krema s visokim zaštitnim faktorom. Preparati za zaštitu od sunca kao i svi kozmetički proizvodi moraju se koristiti s oprezom uz prethodno savjetovanje oko primjerenosti sastava kozmetičkih proizvoda. Poznato je da brojni kozmetički preparati sadrže potencijalno iritirajuće tvari koje mogu pogoršati simptome bolesti (3,6). Za svaki od 4 tipa rozaceje potrebno je poznavati različite terapijske strategije, a pri tome se primjenjuje sustavna ili lokalna terapija te razne metode korektivne dermatologije (laser, IPL) ili dermatološke kirurgije (4,6). Pri tome uvijek vrijediti zlatno pravilo medicine da se odabirom terapije ne šteti i ne pogoršava zdravlje pacijenta.

FDA (Food and Drug Administration) je odobrila metronidazol, azelaičnu kiselinu i 10% natrij sulfacetamid s 5% sumporom kao lokalnu terapiju rozaceje (3). Lokalna terapija primjenjuje se za uklanjanje papula, pustula te eritema. Posebno uspješnim u uklanjanju upalnih promjena, koje prevladavaju u papulopustulozne rozaceje, pokazao se metronidazol. Na tržištu ga se nalazi u obliku 0.75%-1% gela ili kreme (3,11). Točan mehanizam djelovanja ovog antibiotika i antiprotozoika u liječenju rozaceje još je uvijek predmet rasprava. Pretpostavlja se da je protuupalni učinak rezultat utjecaja na oksidativne procese u neutrofilima koji su odgovorni za stvaranje papula i pustula. Podjednako uspješnom pokazala se i azelaična kiselina zbog svojeg antimikrobnog, protuupalnog i keratolitičkog djelovanja. Dolazi u obliku 15% gela ili 20% kreme. Česte zabilježene nuspojave pri primjeni ovog lijeka su pečenje, svrbež i eritem na mjestu primjene (6,11). Posljednji odobreni lijek je 10% natrij sulfacetamid s 5% sumporom u formi losiona, kreme i gela. Osim za akne i seborejični dermatitis, zbog svojih antibakterijskih i protuupalnih svojstava pokazao je odlične rezultate u liječenju rozaceje. Nadalje, brojni lokalni lijekovi koji nisu registrirani za tu indikaciju, neslužbeno se ("off label") primjenjuju u liječenju iste. U uporabi su benzoil peroksid (protuupalni i antimikrobni lijek) i lokalni klindamicin, najčešće u kombinaciji. Učinkovitost lokalnih retinoida još je predmet rasprave. Poznat je njihov utjecaj na smanjenje ekspresije TLR2 ali i izrazito iritativno djelovanje te poticanje nastanka teleangiektazija. Antiparazitik permetrin pokazao je dobre rezultate u liječenju rozaceje, što govori u prilog teorije o infestaciji *Demodex* kao potencijalnim uzročnikom. Za simptomatsko liječenje eritema koristi se simpatomimetici: brimonidin (selektivni α_1 agonist) u obliku gela i oksimetazolin (α agonist) (3).

Sustavna terapija podrazumijeva uporabu antibiotika *per os*. Tetraciklini su širokospektralni bakteriostatski antibiotici u čiju skupinu spadaju tetraciklin, doksiciklin i minociklin. Počeli su se koristiti za liječenje papulopustulozne rozaceje pri čemu su pokazali značajan uspjeh. Korišteni su pod pretpostavkom o njihovom djelovanju na tada još nedovoljno poznati bakterijski patogen. Danas sve više istraživanja govori u prilog tome da je učinkovitost ove skupine antibiotika rezultat upravo njihove sposobnosti da utječu na imuni odgovor, smanjivanjem upalne reakcije. Tetraciklinski antibiotici novije generacije, doksiciklin i minociklin pokazali su odličnu učinkovitost novim režimom doziranja. Koriste se u dozama od 40mg/dan umjesto 100mg/dan. Te

doze dovoljne su da ostvare protuupalni, ali ne i antimikrobni učinak, čime se ne razvija rezistencija bakterija, puno manja je incidencija nuspojava antibiotika dok je uspješnost u liječenju rozaceje ostala jednako visoka (12). U slučajevima kada je primjena antibiotika tetraciklinske skupine kontraindicirana zbog nuspojava ili stanja kao što su trudnoća i dojenje koriste se makrolidi. Nuspojave eritromicina i azitromicina kao npr. probavne smetnje, hepatotoksičnost i fotosenzitivnost znatno su rjeđe, no ipak je učinkovitost tetraciklina bolja (3,6,13). Poznata je i primjena metronidazola *per os* koji se mora propisivati s posebnim oprezom zbog nuspojava kao što su pankreatitis i nuspojave vezane uz središnji živčani sustav (14). Male doze sustavnog retinoida 13-cis-retinoične kiseline, poznatije pod generičkim nazivom izotretinoin, pokazale su se djelotvorne za najteže oblike rozaceje. Ovaj analog vitamina A pokazao je dobar terapijski učinak kod papulopustulozne i fimatozne rozaceje te granulomatozne rozaceje i rozaceje fulminans. Primjenom izrazito niske doze od 0.1-0.5mg/kg/dan kroz 1 do 3 mjeseca, postiže se izvrstan učinak u uklanjanju simptoma rozaceje uz minimalne nuspojave. Inače česte i neugodne nuspojave ovog lijeka kao što su suhoća očiju i usta, ljuštenje i upala kože lica u ovako niskim dozama blaže su i lakše se podnose (3,6,13). Bolesnice generativne dobi kojima se propiše ova terapija treba obavezno upozoriti i educirati o teratogenosti lijeka te propisati odgovarajuću kontracepciju.

Za uklanjanje teleangiektazija i eritema lica najučinkovitijim se pokazala terapija laserom (PDL, KTP laser) i terapija intenzivnim pulsним svjetlom (IPL). Djelovanje lasera temelji se na principima selektivne fototermolize. Laserska zraka specifične valne duljine aplicira se na području vaskularne lezije (teleangiektazije) koju želimo ukloniti. Unutar krvne žile laserska zraka se apsorbira od strane kromofore oksihemoglobina, te uzrokuje posljedičnu visokosektivnu destrukciju promijenjene krvne žile dok okolno tkivo ostaje očuvano. PDL (pulsed dye laser) valne duljine 585nm ili 595nm najčešće se upotrebljava za uklanjanje vaskularnih promjena te čini terapiju prvog izbora u uklanjanju teleangiektazija kod rozaceje. U većine bolesnika zabilježena je pojava eritema i purpura kroz desetak dana nakon tretmana. Razvojem tehnologije počeli su se uz primjenu lasera koristiti i dinamički uređaji za hlađenje čime se smanjuje rizik od nespecifičnih oštećenja epidermisa. KTP (potassium titanyl phosphate) laser valne duljine 532nm pokazao se izrazito pogodnim za uklanjanje površinskih teleangiektazija. Posttraumatska purpura koja je jedna od glavnih

obilježja terapije PDL-om kod uporabe KTP lasera nije zabilježena zbog mogućnosti podešavanja duljine trajanja pulsnog vala. Izostanak purpure rezultat je postupnog zagrijavanja stijenke krvne žile koja zbog toga ne rupturira. Češće su zabilježene ostale nuspojave kao što su edem, kraste te pojava atrofičnih ožiljaka, pogotovo na području nosa. Zabilježen je i veći rizik od toplinskog oštećenja kod tamnijih fototipova kože jer se ovom valnom duljinom zahvaća i melanin kao druga kromofora kože. IPL (intense pulsed light) terapijski sustav treća je opcija u liječenju teleangiektazija kod rozaceje. Sastavljen je od nekoherentne svjetlosne zrake, kojoj se lako podešava širina valnog spektra i duljina trajanja pulsa te tako omogućuje liječenje raznovrsnih vaskularnih lezija, sukladno njihovim karakteristikama. Kod ove terapijske opcije kao nedostatak se navodi dulje vrijeme cijeljenja i veći rizik za pojavu bula, ožiljaka i depigmentacija ako postupak izvodi nedovoljno stručna osoba (3,6,15).

Terapijske opcije za liječenje rinofime su najbrojnije te se odluka o modalitetu liječenja donosi sukladno stadiju bolesti. Za početne hipertrofične primjenjuju se antibiotici ili izotretinoin *per os* s varijabilnim uspjehom (10), dok je za liječenje uznapredovalih stadija potreban agresivniji terapijski pristup. Od zahvata dermatološke kirurgije u uporabi su ekscizija uz prekrivanje defekta kožnim reznjevima ili uz sekundarno cijeljenje. Oba zahvata provode se u lokalnoj anesteziji i zahtijevaju postoperacijsku njegu rane. Elektrokirurgija koristi posebnu elektrodu kojom se vrši inkompletna ekscizija prethodno koaguliranog tkiva. Prednost je postizanje hemostaze u usporedbi sa standardnim kirurškim postupcima. Kriokirurgija koristi tekući dušik na temperaturi od -196°C koji pomoću posebnih aplikatora smrzava te posljedično uklanja hipertrofično tkivo. CO_2 laser valne duljine 10 600nm za ciljanu kromoforu ima vodu koja se pod utjecajem laserske zrake zagrijava i isparava te se tako destruiira ciljano tkivo. Zahvat se obavlja pod lokalnom anestezijom te zahtjeva uporabu biookluzivnih obloga koji podupiru cijeljenje rane. Tijekom terapije dermoabrazijom koristi se brzrotirajuća brusilica (freza) kojom se uklanja sloj kože do određene dubine nakon čega počinje cijeljenje i remodeliranje veziva u dermisu. Odabir metode ovisi o tipu kože i njejoj sposobnosti cijeljenja, veličini lezije te cijeni samog zahvata. Moguće komplikacije svih navedenih kirurških zahvata su pojava ožiljaka, asimetrija nosnih kontura, "honeycombing" (koža izgleda pčelinjeg saća) i rijetka, ali opisana, perforacija nosne hrskavice (3,6,10).

U liječenje okularne rozaceje uključeni su brojni sustavni i lokalni lijekovi. Odabir pojedinih lijekova ili kombinacije ovisi o manifestaciji bolesti. U slučaju blefaritisa i upale Meibomovih tarzalnih žlijezda preporučuje se primjena toplih obloga uz blagu masažu i odmah zatim čišćenje blagim ispiranjem. U kompliciranijim slučajevima može se primijeniti antibiotska mast sa ili bez kortikosteroida. Keratitis i ulkusi rožnice zahtijevaju energično liječenje imunomodulatornim lijekovima (0.05% ciklosporin u emulziji) te antibioticima za sprječavanje sekundarne infekcije. Suho oko lijeći se primjenom umjetnih suza, no daleko bolje rezultate je pokazala uporaba 0.05% emulzije ciklosporina koju je odobrila i FDA specifično za dijagnozu kroničnog suhog oka.

Sukadno gore navedenome, postoje brojne opcije za liječenje rozaceje, niti jedna nije specifična jer je patologija same bolesti još uvijek nepoznanica. Pri liječenju treba imati u vidu da je rozaceja bolest šarolike prezentacije s oscilacijama remisije i egzacerbacije te stoga liječenje i protokoli trebaju biti prilagođeni potrebama pojedinca (tablica 1.) (3,4,8).

Tablica 1. Terapijske opcije u liječenju rozaceje

EDUKACIJA I IZBJEGAVANJE PROVOCIRAJUĆIH ČIMBENIKA
<p>LOKALNA TERAPIJA</p> <p>-odobreni lokalni lijekovi: metronidazol, azelaična kiselina, 10% natrij sulfacetamid s 5% sumpora- -"off label": benzoil peroksid, klindamicin, lokalni retinoidi, permetrin, brimonidin, oksimetazolin</p>
<p>SUSTAVNA TERAPIJA</p> <p>-antibiotici per os: teraciklini, makrolidi, metronidazol -izotretinoin -ostali lijekovi: klonidin, cinkov sulfat, oralni kontraceptivi, spiroolakton</p>
<p>SPECIFIČNA TERAPIJA</p> <p>-za teleangiektazije: PDL, KTP laser, IPL terapija -za rinofimu: ekscizija, kriokirurgija, elektrokirurgija, CO₂ laser, dermoabrazija -okularna rozaceja: simptomatska terapija</p>

3. DEMODIKOZA

Demodikoza je bolest kože uzrokovana grinjom roda *Demodex* (6). Razlikujemo dvije vrste *Demodexa* koje nastanjuju ljudsku kožu: *Demodex (D.) folliculorum* i *Demodex brevis*. *D. folliculorum* veći je od *D. brevis*; nastanjuje folikularni infundibulum u skupinama od 10-15 jedinki. *D. brevis* je manja, solitarna grinja koja nastanjuje dublje predjele pilosebacealnog folikula (16). Obje vrste nalazimo sa zastupljenošću od 10% u biopsatima zdrave kože, poglavito na područjima veće produkcije sebuma (čelo, nazolabijalna brazda, nos, obrazi, zvukovod, presternalno, pubično). U muškaraca, u osoba koje koriste kozmetiku u kojoj se nalaze veće količine egzogenih lipida te u onih starijih od 70 godina zabilježena je znatno veća infestacija *Demodexom*. Neka istraživanja pokazuju kako je prevalencija *Demodexa* u dječjoj i adolescentskoj populaciji značajno manja. Ta pojava, iako još nedovoljno istražena, pripisuje se posebnim obilježjima kože i sastava sebuma u tom životnom razdoblju. Brojne su teorije vezane uz etiopatološke mehanizme *Demodexa* na nastanak bolesti, ali niti jedna nije u potpunosti razjašnjena. Prva teorija govori kako grinje, ako se namnože u velikom broju uzrokuju okluziju pilosebacealnog folikula što potakne upalu kože. Ostale teorije govore o *Demodexu* kao vektoru, o granulomatoznoj reakciji na hitinsku ovojnici, o reakciji preosjetljivosti tip IV na nepoznati antigen grinje ili o drugim mehanizmima imunološkog odgovora na grinje i njezine razgradne produkte (17). Iako je primarno komenzal kože, *Demodex* se ponaša kao oportunistički patogen u slučaju narušenosti imunskog sustava, kao što je slučaj kod infekcije HIV-om, uporabe kortikosteroida ili lokalnih inhibitora kalcineurina, imunosupresiva, inhibitora EGFR-a, nakon transplantacije koštane srži ili bolesti kao što su dijabetes mellitus, leukemija ili limfom. U navedenim uvjetima povećava se kolonizacija i nastaje neka od kliničkih slika *Demodex* dermatitisa (demodikoze) (16). Demodikoza se klinički prezentira brojnim kliničkim varijantama od kojih su najzastupljenije: *pityriasis folliculorum*, rozaceji slična demodikoza, lezije slične perioralnom dermatitisu ili bakterijskom folikulitisu, *demodicosis gravis*, blefaritis i otitis. *Pityriasis folliculorum* obilježena je difuznim i nejasnim eritemom lica, folikularnim čepovima i ljuskanjem kože koje se u literaturi uspoređuje s brusnim papirom (engl. sandpaper-like) ili licem prekrivenim injem (engl. frosted appearance). Od anamnestičkih podataka bolesnici često navode neredovito umivanje odnosno higijenu lica i/ili nanošenje velikih količina masnih krema na područje lica. Rozaceji slična demodikoza prezentira se eritemom, folikularnim papulama i pahuljastim folikularnim ljuskanjem kože, dok biopsija pokazuje granulome tipa stranog tijela (za razliku od

pityriasis folliculorum). Diferencijalno dijagnostički u razlikovanju od rozaceje može nam pomoći činjenica da bolest koja je uzrokovana *Demodexom* nastaje naglo, brzo progredira, te je asimetrične prezentacije u osoba oslabljene imunosti. Teleangiektazije u kliničkoj slici, anamnestički podatci o prolaznom ili perzistentnom crvenilu te osjetljivosti na svjetlost, koje bi govorili u prilog rozaceji, nisu prisutni. Postoje brojne metode za konačan dokaz grinja kao uzročnika bolesti (17). Najzastupljenije su dokaz uzročnika u nativnom mikroskopskom preparatu ili nalaz >5 grinja/cm² tehnikom standardizirane površinske biopsije kože (SSSB) (18). Terapijske opcije su također brojne, ali potrebna su dodatna istraživanja za utvrđivanje zlatnog standarda u liječenju. U blažim slučajevima predlaže se primjena lokalnih retinoida ili salicilne kiseline koja će poticati deskvamaciju i sprječavati opstrukciju folikula (17). Za teže slučajeve u primjeni su i 5-10%-tni sumpor u tekućem puderu te antiparazitici: lokalni permetrin i peroralni ivermectin (6).

4. PERIORALNI DERMATITIS

Perioralni dermatitis (PD) je dermatosa obilježena folikularnim papulama veličine 1-2 mm u promjeru, smještenih na oštro ograničenoj eritematoznoj podlozi u perioralnoj regiji (2,19). Uz papule mogu biti prisutne i papulovezikule te papulopustule. Papule su grupirane te im boja varira od crvene do smeđe. Najčešća klinička prezentacija je perioralni tip bolesti s poštećom tankog ruba kože uz vermilion usana. Tako nastaje karakterističan kontrast između uske zone blijedila oko usana i eritematozne baze s papulama u zahvaćenim predjelima. Često se javlja grupiranje i širenje lezija na područje nazolabijalne brazde te preko obraza na lateralne dijelove vjeđa. U kasnijim fazama bolesti može doći do ljuškanja kože, razvoja teleangiektazija ili hipertihoze različitog stupnja. Uz perioralni postoje još dva tipa distribucije: centrofacijalni (zahvaća konveksne dijelove lica: čelo, nos, obraze) te difuzni (lezije zahvaćaju čitavo lice) (6,20). PD se tipično javlja u žena u dobi od 15 do 45 godina; upak, lupoidna i granulomatozna varijanta bolesti se može javiti i u djece pri čemu su opisani slučajevi pojave bolesti u dobi od 7 mjeseci do 13 godina, uglavnom u dječaka. Lupoidna varijanta obilježena je nakupinama većih sukulentnih papula, lociranih perioralno ili periorbitalno te nerijetko cijele ožiljkom. Granulomatozna verzija ranije je opisana kao *Facial Afro-Caribbean childhood eruption* (akronim FACE), jer se pogrešno smatralo da se javlja isključivo u afro-karipske djece.

Prezentira se kupolastim papulama boje kože smještenim periorificalno, posebice na gornjim vjeđama i vanjskom heliksu uške. Za razliku od lupoidne varijante ne cijeli ožiljkom (21). Kao i kod rozaceje, etiopatogeneza perioralnog dermatitisa ostaje nejasna, no poznati su brojni čimbenici koji mogu potaknuti pojavu bolesti. Veliki broj bolesnika s PD-om u anamnezi navodi prethodnu primjenu lokalnih kortikosteroida s ciljem liječenja dermatoza koje uopće nisu indikacija za taj modalitet liječenja (npr. rozaceja, akne) ili lokalne kortikosteroide koriste dulje vrijeme nego što je to preporučeno (npr. za seboreični dermatitis). O važnosti i utjecaju lokalnih kortikosteroida u razvoju PD-a govori i činjenica da je sinonim za ovu bolest *dermatitis rosaceiformis steroidea* (6). Još nije potvrđeno jesu li lokalni kortikosteroidi glavni uzrok ili precipitirajući faktor za PD no poznat je njihov utjecaj na TLR2, produkciju katelicidina, oštećenje epidermalne barijere, poticanje atrofije kolagena i elastina u dermisu te razvoj teleangiektazija. Zbog stvaranja folikularnih papula jedan od pretpostavljenih patogenetskih puteva je oštećenje pilosebacealne jedinice ili poremećaj folikularne mikroflore koji rezultira porastom populacije patogenih mikroorganizama kao što su *Candida albicans*, fuziformnih mikroorganizama ili *D. folliculorum*. Od ostalih kofaktora u razvoju bolesti navode se pretjerana uporaba kozmetičkih preparata koji djeluju kao kožni iritansi te utjecaj sunčevog UV zračenja i oralnih kontraceptiva (20,21).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze akne, kontaktni dermatitis, rozaceja (poglavito centrofacijalni oblik) te sarkoidoza. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i detaljno uzete anamneze, a terapija se određuje sukladno težini bolesti. Lokalna terapija koristi se za blage i umjerene oblike. Teški oblici PD zahtijevaju sustavnu terapiju, koja se primjenjuje i u blažim oblicima ako su bili rezistentni na lokalnu terapiju. Lokalna terapija sastoji se od tzv. "nul terapije" koja podrazumijeva prekid primjene svih lokalnih kortikosteroidnih pripravaka i kozmetičkih sredstava s iritativnim potencijalom pri čemu bolesnike treba educirati o očekivanom prolaznom pogoršanju odnosno tzv. *rebound* fenomenu i dugom vremenu potrebnom za postizanje željenog terapijskog uspjeha. Dopuštena je jedino uporaba hladnih obloga i neutralnih emulzija koje će ublažavati osjećaj pečenja, svrbež, crvenilo, edeme i papuloznu egzacerbaciju u slučaju "rebound fenomena". U tom periodu posebno je bitna psihološka podrška i poticanje za nastavkom preporučene terapije jer bi povratak na uporabu topikalnih kortikosteroida samo produljio tijek liječenja. Nakon nekoliko tjedana može se početi s primjenom jednog

od lokalnih pripravaka odobrenih za liječenje PD-a. Ova terapija u uporabi je i za umjerene oblike bolesti. Lokalne terapijske opcije su brojne, a zbog podjednake učinkovitosti za sada niti jedna nije istaknuta kao zlatni standard u liječenju PD-a. U primjeni je metronidazol u obliku kreme ili gela, te je predstavljen kao prva terapijska linija u liječenju PD-a u djece, u trajanju od 1-2 mjeseca. Također se koriste i lokalni eritromicin, alezaična kiselina u obliku 20% kreme te lokalni inhibitor kalcineurina pimekrolimus. Antibiotici iz tetraciklinske skupine prva su opcija sustavne terapije kod rozaceje. U upotrebi su zbog svojih protuupalnih svojstava. Najčešće se primjenjuje doksiciklin u dozi od 40mg/dan kroz 8-10 tjedana tj. do potpunog povlačenja kožnih lezija. Dugotrajna primjena doksiciklina može dovesti do razvoja bakterijske rezistencije, a od ostalih nuspojava valja istaknuti gastrointestinalne nuspojave te fototoksičnost. U slučaju da su tetraciklini kontraindicirani, makrolidi su se pokazali kao adekvatna zamjena. Izrazito rijetko posegnut ćemo za analogom vitamina A, izotretinoinom, u manjim dozama (0,05-0,2 mg/kg/dan). Izotretinoin se preporučuje kada bolesnik ne odgovori na drugu sustavnu terapiju te u slučajevima lupoidnog i granulomatoznog PD-a (6,20,21).

5. KONTAKTNI DERMATITIS

Dermatitisi su definirani kao upala kože različite etiologije i kliničkih prezentacija. Postoje brojne podjele dermatitisa (egzema). Alergijski i nealergijski kontaktni dermatitisi su dermatoze uzrokovane vanjskim agensom. Kožne lezije i patohistološki nalaz kod ova dva entiteta vrlo su slični te ih je ponekad vrlo teško razlikovati, usprkos potpuno različitom mehanizmu nastanka kožnih promjena. Pacijent se najčešće žali na svrbež na mjestu kontakta, a klinička prezentacija tipično prelazi iz eritematoznog u vezikulozni/bulozni, a potom u erozivno/madidirajući stadij. Cijeljenje se odvija kroz krustozni i skvamozni stadij. Navedena klinička slika odvija se u slučaju akutne izloženosti. Kronične lezije obilježene su pojavom fisura, ragada, ulceracija, ljuštenja i lihenifikacije (6).

5.1. Kontaktni nealergijski (iritativni) dermatitis

Kontaktni nealergijski (iritativni) dermatitis (IKD) nastaje kao rezultat djelovanja iritativnog agensa koji direktno oštećuje kožu. Stupanj oštećenja kože ovisi o duljini

izloženosti i koncentraciji štetnog agensa te na temelju toga razlikujemo akutna i kronična oštećenja kože. Akutni IKD rezultat je djelovanja jakih iritansa kroz kraći vremenski period dok kronični oblik IKD nastaje ponavljanim djelovanjem slabog iritansa. Točan mehanizam koji dovodi do oštećenja nije poznat, ali prijašnje pretpostavke o isključivo neimunološkoj prirodi bolesti danas se napuštaju. Pretpostavlja se da su lezije rezultat ispreplitanja učinaka koji nastaju zbog oštećenja zaštitne barijere kože, oštećenja i oslobađanja proinflamatornih citokina iz keratinocita i uključivanja urođene imunosti u cijeli proces (22,23). Utvrđeni su i predisponirajući čimbenici zbog kojih su neki pojedinci podložniji nastanku IKD-a kao npr. dob, spol, pojedini predjeli tijela, atopija. Uočeno je da osjetljivost kože na djelovanje iritansa s godinama pada, tako su izrazito osjetljive osobe ispod 20 godina života, a najosjetljivija su djeca ispod 8 godina života. IKD je češće zastupljen u žena nego u muškaraca; pretpostavlja se je uzrok takve razlike među spolovima leži u činjenici da su žene češće izložene iritativnim agensima. Pojedini dijelovi tijela kao npr. koža lica, interdigitalni nabori i dorzumi šaka posebno su osjetljivi na djelovanje iritansa (22,23). Dijagnoza IKD-a postavlja se na temelju kliničke slike i detaljno uzete anamneze o potencijalnoj izloženosti iritansu kroz dulji ili kraći period. Postavljanje ciljanih pitanja vezanih uz zvanje, zanimanje, radni staž, kronološki redoslijed i opis poslova, radnih zadataka, trajanje i način izloženosti, uporabu zaštitnih sredstava, pojavnost sličnih bolesti u radnoj okolini te smanjenje simptoma nakon odsutnosti s posla mogu nas dovesti do točne dijagnoze bolesti vezane uz profesionalnu izloženost (24). Ako dermatitis nije vezan uz zanimanje, valja nastaviti s ciljanim pitanjima vezanim uz hobije (npr. kod osoba koje se bave vrtlarstvom, o uporabi zaštitne opreme), uporabu kozmetičkih preparata, lokalnih i oralnih lijekova te pripravaka vezanih uz alternativnu medicinu. Treba uzeti u obzir i mogućnost sekundarnog transfera ili tzv. konubijalnog dermatitisa (dermatitisa vezanog uz uporabu proizvoda koje koristi partner/partnerica) (22). Epikutani (patch) test koristan je u evaluaciji dermatitisa, poglavito zato što je dermatitise ponekad na temelju kliničke slike vrlo teško razlikovati. Patch testom ispituje se kasna preosjetljivost na osnovnu seriju kontaktnih alergena, a u slučaju da je test negativan vrlo je vjerojatno da je uzrok dermatitisa upravo iritativni agens. Histološka analiza se provodi većinom kada postoji potreba isključivanja nekih diferencijalnih dijagnoza (23).

Liječenje IKD-a se temelji na prepoznavanju i uklanjanju iritativnog agensa, a sukladno tome valja bolesnike educirati o metodama prevencije odnosno o

izbjegavanju iritansa Cilj terapije je ponovno uspostaviti narušenu funkciju epidermalne barijere. U tu svrhu, više puta dnevno, primjenjuje se neutralna emulzija tipa ulja u vodi. Primjena lokalnih kortikosteroida u liječenju IKD-a kontroverzna je. Najčešće se primjenjuje u eritematoznom stadiju, dok se u erozivnom stadiju preporučuje se primjena obloga dok se ne smanji eksudacija, a potom dolazi u obzir lokalna kortikosteroidna terapija (6,23). Pri primjeni kortikosteroida treba obratiti pažnju da se ne koriste dulje nego što je propisano. Osim opasnosti od razvoja rozacejiformnog steroidnog dermatitisa, u slučaju IKD-a u predjelu lica, tu su i brojne rasprave o potencijalnoj štetnosti kortikosteroida zbog narušavanja zaštitnog hidrolipidnog sloja kože i kvalitetnijoj zaštiti primjenom hidratantnih krema koje sprječavaju prodor štetnih tvari i ubrzavaju oporavak oštećene barijere kože (23).

5.2. Kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni alergijski dermatitis (KAD) rezultat je kasne reakcije preosjetljivosti tipa IV po Coombsu i Gellu posredovane limfocitima T, koja se događa nakon izloženosti alergenu na koji je osoba u prošlosti već bila u kontaktu i na koji je senzibilizirana (6,22). Za nastanak lezije potreban je prolazak kroz dvije faze: senzibilizacijsku i elicitacijsku. Alergen se nakon apsorpcije u epidermisu veže s bjelančevinama, postaje imunogeničan te se naziva haptent. Nakon kontakta s Langerhansovim stanicama, glavnim predočnim stanicama u epidermisu, haptent dolazi u regionalne limfne čvorove gdje se predočuje CD4 limfocitima te tako potiče stvaranje memorijskih limfocita. Ta faza naziva se senzitivacijska faza te traje 10 do 14 dana. U slučaju ponovnog izlaganja alergenu Langerhansove stanice će ovoga puta haptent predočiti prethodno stvorenim memorijskim limfocitima koji će započeti s lučenjem INF- γ koji će potaknuti epidermalne keratinocite na produkciju proinflammatoryh citokina IL-1, IL-6, GM-CSF te kemokina koji potiču nastavak upalne reakcije koja u konačnici dovodi do lize keratinocita. Ta faza naziva se elicitacijska te traje 24 do 48 sati (6,22,25). Literatura navodi preko 3500 kontaktnih alergena iz okoliša, od kojih otprilike 100 uzrokuje KAD (26). Među najčešćima se navode alergeni iz mirisa, boja za kosu (parafenilendiamin, PPD), konzervansa, krema za zaštitu od sunca, oftalmoloških preparata te nikal koji se često nalazi u nakitu. Poznati su slučajevi "airborn dermatitisa" uzrokovanog alergenima biljaka, najčešće iz porodice glavočika, pa bolesnike potrebno upozoriti da izbjegavaju i medicinske pripravke kao što su

krema koje sadrže takav tip bilja (kamilica, neven) (26). U kliničkoj slici razlikuje se akutni i kronični oblik KAD-a; oba oblika klinički je teško razlikovati od IKD-a. Prva faza akutnog oblika je eritematozna faza koja je obilježena izrazitim crvenilom i oteklinom kože koji su oštro ograničeni. Vezikulozna faza obilježena je vezikulama, dok je madidirajuća faza obilježena vlaženjem i erozijama. Kronični oblik prati suha lihenificirana koža, s pojavom ljuski i krusta. Postoje oblici kroničnog KAD-a koji osim kože mogu zahvatiti i sluznicu, kao rezultat stalne izloženosti neprepoznatom alergenu. Tako kronični konjunktivitis može biti rezultat uporabe otopine za pranje kontaktnih leća, a stomatitis može nastati kao rezultat djelovanja neprepoznatog alergena iz paste za zube ili proteze (6). Neuobičajenu kliničku sliku akutnog KAD-a stvara i PPD, sastojak boja za kosu, koji uzrokuje edem vlasišta i lica te se često pogrešno dijagnosticira kao angioedem te liječi antihistaminicima umjesto kortikosteroidima (26). Točno postavljanje dijagnoze KAD-a omogućuje nam epikutani ("patch") test. Test je pozitivan kada u ispitanika neki od standardnih ili specifičnih profesionalnih alergena u netoksičnim koncentracijama izazove kontaktni dermatitis u roku od 72 sata od okluzije. Za konačnu dijagnozu uz pozitivan epikutani test na određeni alergen potrebno je dokazati i klinički značaj pozitivnog nalaza: to se najčešće vrši pomoću pozitivne anamneze o izloženosti tom alergenu i nalaza KAD-a (6,26). Izbjegavanje alergena za koje je utvrđeno da uzrokuju KAD i uporaba zaštitne opreme osnova je liječenja. Bolesnika je nužno educirati gdje u svakodnevnom životu može naići na alergene na koje je pozitivan te načine kako ih izbjeći. Također treba objasniti da postoji mogućnost križne reakcije s nekim drugim alergenom, tako da pri uporabi novog proizvoda osim obavezne provjere sadržaja na deklaraciji treba primijeniti test opetovane otvorene aplikacije. Ovaj test opetovanom primjenom preparata na zdravoj, nezahvaćenoj koži dva puta dnevno kroz dva tjedna omogućuje jednostavnu provjeru sigurnosti novog proizvoda za uporabu (22). Kožu je potrebno redovito mazati hidratantnom kremom koja jača zaštitnu funkciju kože. Lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina kroz kraći period u akutnim fazama pokazuju odličnu učinkovitost. Sustavni kortikosteroidi u upotrebi su samo za teške i opsežne oblike KAD-a. U refraktornim oblicima koji ne odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju i kod kojih zbog ubikviratnosti nije moguće postići potpuno izbjegavanje alergena primjenjuje se fototerapija, koja zbog svojih imunosupresivnih svojstava pokazuje odlične rezultate. Pri tome se primjenjuju PUVA i UVB fototerapija (6,22,27).

6. FOTODERMATOZE

Fotodermatoze (FD) predstavljaju veliku skupinu bolesti kojima je zajedničko obilježje patološki obrazac reagiranja na izloženost sunčevu svjetlu. Iz didaktičkih razloga fotodermatoze su podijeljene u 4 velike skupine: imunološki posredovane FD, fotoosjetljivost posredovanu kemijskim tvarima i lijekovima, sekundarne (fotoaggravirane) FD i genofotodermatoze. Među najčešće imunološki posredovane dermatoze spadaju solarna urtikarija, polimorfna svjetlosna erupcija (enlg. polymorphous light eruption, PMLE) i *hydroa vacciniforme*. Kao primjer fotoaggraviranih dermatoza valja spomenuti rozaceju, sustavni eritemski lupus, diskoidni eritemski lupus i dermatomiozitis. Među genofotodermatozama najpoznatiji je primjer *xeroderma pigmentosum*, koja je autosomno recesivna bolest s poremećajem enzima za popravak DNA. Fotoosjetljivost koja nastaje kao rezultat utjecaja kemijskih tvari ili lijekova, ovisno o podrijetlu tih tvari možemo podijeliti na fotodermatoze uzrokovane endogenim ili egzogenim agensima. Endogeno uzrokovane fotodermatoze su pelagra, koja nastaje zbog nedostatka vitamina B3 te porfirije, bolesti uzrokovane poremećajem biosinteze hema. Pojedine egzogene tvari (npr. lokalno ili sustavno primijenjeni lijekovi) pod utjecajem UV zračenja mogu rezultirati fototoksičnom ili fotoalergijskom reakcijom kože (6,28). O tim promjenama raspravljat će se detaljnije dalje u tekstu.

6.1. Fototoksični dermatitis

Fototoksična reakcija na koži izgledom podsjeća na teški oblik opekline nastalih sunčanjem. Prisutan je eritem, edem te svrbež područja koje je bilo fotoeksponirano. Najčešće zahvaćena područja su lice, vrat, uške i dorzum šake s poštećom gornjih vjeđa, submentalnog područja, nazolabijalnih brazda i područja iza ušiju (tzv. Wilkinsonov trokut). U težim slučajevima javljaju se vezikule i bule nakon kojih nerijetko zaostaju hiperpigmentacije. Patofiziološki, za fototoksičnu reakcije na koži potreban je lokalni ili sustavni unos fototoksične tvari koja će potom apsorbirati UVA svjetlo te dovesti do stvaranja slobodnih radikala kisika. Radikali će djelovati na sastavnice kože i rezultirati citotoksičnom ozljedom. Patohistološki nalaz govori nam u prilog takve reakcije. Uočljiva je nekroza epidermisa uz zamjetan edem dermalnog sloja infiltriranog upalnim stanicama. Ovaj tip reakcije ovisan je o dozi. To podrazumijeva izraženost kožnih simptoma sukladno količini primljenog UVA

zračenja i količini tvari unesene u organizam. Fototoksična reakcija odvija se nakon prvog izlaganja fotosenzibilizatoru te je potrebno kraće vrijeme (<24 sata) za razvoj kliničke slike u usporedbi s fotoalergijskom reakcijom. Sve su to razlozi zbog kojih je učestalost fototoksičnih reakcija puno veća nego fotoalergijskih (6,28,29). Fototoksične reakcije povezane su s primjenom fluorouracila, retinoida te psoralena u sklopu fotokemoterapije. Ne treba zaboraviti niti ulogu furokumarina kao fototoksičnog agensa iz biljaka. Od sistemnih lijekova u literaturi se posebno izdvajaju tetraciklinski antibiotici, antimikotik vorikonazol, antimalarik kinin, diuretici furosemid i tiazidi, antiaritmik amiodaron te hipoglikemici derivati sulfonilureje (6,28).

6.2. Fotoalergijski dermatitis

Fotoalergijska reakcija kliničkom prezentacijom podsjeća na kontaktni alergijski dermatitis. Kožne lezije obilježene su izrazitim eritemom i papulovezikulama dok u težim oblicima mogu biti prisutne i bule. Lezije su lokalizirane na fotoeksponiranim područjima, no ponekad se mogu širiti i izvan ozračenog područja sukladno imunološkom mehanizmu nastanka bolesti. Za nastanak fotoalergijske reakcije potrebna je prisutnost fotosenzibilizatora, UVA zračenja te senzibiliziranost pojedinca na specifični fotsenzibilizator. Cijeli imunološki mehanizam sličan je tipu 4 reakcije preosjetljivosti, koji prethodno opisan kod kontaktnog alergijskog dermatitisa (29). U patohistološkom nalazu prisutna je spongioza epidermisa i perivaskularna limfocitna infiltracija. U slučaju neprepoznavanja i neliječenja fotoalergijskog dermatitisa nastupa lihenifikacija i hiperpigmentacija promjena (6). Jedan od najčešćih fotoalergena, benzofenon-3, nalazi se u kremama za zaštitu od sunca, te se navodi kao glavni uzrok fotoalergija u Europi i SAD-u (28,30). Uz UV filtere zabilježene su fotoalergije i na lokalne antibiotike i NSAID-e. Sustavni lijekovi mnogo su rjeđi uzročnici fotoalergijskih reakcija; iste mogu uzrokovati griseofulvin, kinin, ketoprofen i piridoksin (28). U diferencijalnu dijagnozu fotoalergijskog i fototoksičnog dermatitisa ulaze i polimorfna svjetlosna erupcija i solarna urtikarija te kontaktni dermatitisi (alergijski i iritativni). U razlikovanju od IKD-a nam može pomoći činjenica da fotodermatoze obično ne nalazimo na područjima kao što su posteriorna strana uške ili ispod brade gdje je vjerojatnost za fotoeksponiranost mala, dok reakcije na kontaktne alergene i iritanse praktički možemo zateći svugdje kao rezultat direktnog kontakta, sekundarnog transfera ili aeroekspozicije (28). Dijagnoza fotoalergijskog

dermatitisa postavlja se prvenstveno na temelju detaljno uzete anamneze s posebnim osvrtom na izloženost suncu i uzimanje lijekova, kliničke slike te *photopatch* testa (29). U slučaju da je dijagnoza i dalje nejasna, potrebna je opsežnija obrada kao što je testiranje na prisutnost antinuklearnih protutijela, određivanje razine porfirina i patohistološka analiza bioptata kože (28). Liječenje se sastoji od izbjegavanja utvrđenog fotosenzibilizatora te izbjegavanja i adekvatne zaštite od sunčevog zračenja, pogotovo UVA spektra. Liječenje fototoksičnog i fotoalergijskog dermatitisa provodi se na isti način. Akutno nastale promjene zbrinjavaju se pomoću lokalnih kortikosteroida, dok je za opsežne ponekad nužna sustavna primjena kortikosteroida (28,31). U akutnim fazama pomažu i hladni oblozi i losioni za hlađenje (6). Rezistentna fotosenzitivnost liječi se tzv. *photohardeningom*, odnosno postupnim izlaganjem UVB i/ili UVA svjetlu najmanje 4-6 tjedana prije planiranog izlaganja suncu (28).

7. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (endogeni egzem, AD) definiran je kao kronično-recidivirajuća upalna bolest multifaktorijalne etiologije, obilježena svrbežom kao vodećim simptomom te kliničkom prezentacijom i lokalizacijom kožnih lezija sukladnima dobi bolesnika. Smatra se da je AD prva bolest u nizu tzv. "atopijskog marša". U prvim godinama života uz AD često se javlja nutritivna alergija dok se u kasnijoj životnoj dobi uz ovu bolest mogu naći astma i alergijski rinokonjunktivitis. Prevalencija AD u dječjoj dobi iznosi 15%-20%, a u odraslih je između 1% i 3%, te je u stalnom porastu. U oko 80% bolesnika bolest se javlja prije navršene 1. godine života s tendencijom kompletne remisije bolesti u trećine bolesnika nakon 2. godine života i daljnjom remisijom u trećine bolesnika nakon 5. godine života. Etiopatologija bolesti nije do kraja razjašnjena, ali poznato je da u njoj važnu ulogu imaju genetska predispozicija, narušena zaštitna barijera kože (zbog alergena, iritansa, okolišnih uvjeta, patogena, psihičkog stresa) i neadekvatan imuni odgovor. Brojne studije ukazuju i na ulogu alergena iz hrane te infekciju/kolonizaciju kože *Staphylococcus aureusom* u nastanku i/ili egzacerbaciji AD (6,32). S razlikama u dobi bolesnika postoje i razlike u kliničkoj slici i tipičnoj lokalizaciji lezija. AD dječje dobi obilježen je eritemom, deskvamacijom, folikularnim papulama, suhoćom kože i izrazitim svrbežom zbog kojega se djeca stalno češu, pa ostavljaju dojam da su nervozna i da češanjem sami

izazivaju kožne lezije, te je sukladno tome i stariji naziv neurodermitis (33). U dojenačkoj dobi zahvaćeno je lice i ekstenzorne strane udova dok se u starije djece promjene nalaze na fleksornim područjima velikih zglobova (laktovi, zapešća, koljena) na kojima mogu perzistirati kroz adolescenciju i odraslu dob, ako ne dođe do remisije. Akutne kožne promjene obilježene su svrbežom, eritemom, plakovima i papulama. Uslijed češanja dolazi do ekzorijacija, eksudacije, ljuškanja kože, nastanka erozija i sekundarnih infekcija (bakterijskih, virusnih, gljivičnih). U odraslih tipično nalazimo kronične lezije obilježene hiperkeratozom i lihenifikacijom. Diferencijalna dijagnoza AD odraslih uključuje kontaktni dermatitis (IKD i KAD), seboreični dermatitis, *scabies* i generaliziranu dermatomikozu. Dijagnoza AD se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i alergoloških testova *in vitro* (poglavito određivanje ukupnog IgE RIST testom i specifičnog IgE RAST testom) te *in vivo* (*prick* test, *scratch* test, *patch* test, atopijski *patch* test). Prevencija se sastoji od eliminacije precipitirajućih čimbenika i pravilne njege kože. Nakon kupanja u roku od tri minute na kožu se nanose neutralni emolijensi koji sprječavaju njeno isušivanje i jačaju zaštitnu barijeru. Kao lokalna terapija koriste se kortikosteroidi i lokalni inhibitori kalcineurina. Akutni stadij bolesti iziskuje uporabu krema dok kronični stadiji zahtijeva uporabu masti tipa voda/ulje. Sustavna terapija uključuje fototerapiju, heliomarinoterapiju i ciklosporin A, dok je opravdanost primjene antihistaminika još uvijek dvojbeno (6,34,35).

8. SEBOREIČNI DERMATITIS

Seboreični dermatitis (SD) je kronično-recidivirajuća upala seboreičnih područja kože. Razlikuju se SD dječje i odrasle dobi, a u ovom radu bit će prikazan, s obzirom na kontekst, SD odrasle dobi. Prevalencija bolesti iznosi između 3 do 5%. Češće oboljevaju muškarci mlađe odrasle dobi (6,36). Etiologija bolesti nije do kraja razjašnjena no pretpostavlja se da klinička slika SD nastaje kao rezultat interakcije hormonalne i vegetativne disfunkcije, utjecaja kvasnice roda *Malassezia* i izmijenjenog imunološkog odgovora pojedinca. *Malassezia* je dio fiziološke flore kože čovjeka no njezina kolonizacija povećana je na seboreičnim područjima osoba oboljelih od SD-a. Lipofilna kvasnica razgrađuje lipide sebuma na slobodne masne kiseline koje djeluju nadražajno na kožu, potiču njezino ljuštenje i upalni odgovor keratinocita (36,37). Karakterističan nalaz SD-a su oštro ograničena eritematozna

žarišta prekrivena masnim bjelkastim ljuskama, a nalaze se na seborejičnim područjima. Tipično zahvaćena područja su lice, vlasište, retroaurikularno područje, presternalni i interskapularni dio trupa. U predjelu lica zahvaćene su glabela, obrve, nazolabijalne brazde, nosna krila, obrazi i brada. Brojne bolesti kliničkom slikom mogu podsjećati na SD. Atopijski dermatitis, kandidijaza, kontaktni dermatitis, rozaceja, *tinea faciei* i *pityriasis rosea* samo su neke od bolesti uključenih u diferencijalnu dijagnozu SD-a. U slučaju intenzivnije kliničke slike, zahvaćenosti veće površine tijela te rezistencije na terapiju potrebno je posumnjati na infekciju HIV-om. Teške oblike seborejičnog dermatitisa lica nekada je teško razlikovati od psorijaze ili sustavnog eritemskog lupusa pa je stoga ponekad nužna dodatna dijagnostička obrada s ciljem isključenja navedenih bolesti (6,36–38). Liječenje seborejičnog dermatitisa sastoji se od primjene lokalnih pripravaka koji će djelovati na smanjivanje kolonizacije *Malassezije* te na smanjivanje podležećeg upalnog odgovora. U lokalnoj primjeni su antimikotici poput ketokonazola u obliku šampona ili kreme te šamponi s cink piritinom. Lokalni kortikosteroidni pripravci odlično uklanjaju simptome i znakove bolesti, ali ih treba koristiti s povećanim oprezom i kroz kraći period zbog mogućnosti pojave ranije navedenih nuspojava. Dolazi u obzir i lokalna primjena inhibitora kalcineurina. Za uklanjanje ljusaka koristi se salicilna kiselina. Predlaže se i promjena prehranbenih navika, uz izbjegavanje koncentriranih ugljikohidrata, masti i začinjene hrane (6,36).

9. DERMATOMIKOZE

Tinea faciei, dermatomikoza lica najčešće je uzrokovana dermatofitima roda *Trichophyton*, *Epidermophyton* i *Microsporum*. Gljive parazitiraju u rožnatom sloju epidermisa i stvaraju tipičnu kliničku sliku obilježenu okruglim do ovalnim eritematoznim žarištima sa središnjom regresijom i blago uzdignutim ljuskavim rubom (engl. ring worm). Nerijetko je prisutan i svrbež (6,39). Gljivične infekcije lica odraslih nisu česte pa se stoga ova dijagnoza često ne prepozna te se liječi uporabom lokalnih kortikosteroida ili inhibitora kalcineurina koji će samo potencirati rast gljiva. Pri tome dolazi do progresije simptoma bolesti. *Tinea faciei* u tim slučajevima ima atipičnu kliničku prezentaciju što dodatno otežava postavljanje točne dijagnoze te se naziva *tinea incognito*. *Tinea incognito* prezentira se lezijama koje mogu biti pustulozne, nodularne, eritematozne bez naglašenog, ljuskavog ruba te mogu

zahvatiti čitavo lice (39,40). Diferencijalna dijagnoza inače klinički lako prepoznatljive kožne bolesti u ovom slučaju postaje daleko šira te uključuje atopijski dermatitis, rozaceju, seboreični dermatitis, sustavni eritemski lupus i kontaktni dermatitis (6,40). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike uz obavezno dokazivanje uzročnika direktnom mikroskopskom analizom strugotina lezije i uzgojem uzročnika na Sabouraudovu agaru. Liječenje se provodi lokalnim ili sustavnim antimikoticima. U slučaju lokalizacije lezija na glatkoj koži liječenje je lokalno, dok je u slučaju zahvaćanja obrasle kože liječenje sustavno (peroralno) (6,41).

10. PERIORBITALNI DERMATITIS

Koža vjeđa izrazito je tanka, osjetljiva i konstantno izložena čimbenicima okoliša, stoga ne čudi široka diferencijalna dijagnoza dermatoza koje je mogu zahvatiti taj predio lica. Često zastupljene dermatoze na ovoj lokalizaciji su atopijski dermatitis, seboreični dermatitis, kontaktni dermatitis i rozaceja. Pojava kontaktnog dermatitis pripisuje se primjeni kozmetičkih proizvoda, lokalnih oftalmoloških preparata te otopina za čišćenje i njegu kontaktnih leća. Kod atopijskog dermatitisa, uz već ranije opisanu kliničku prezentaciju bolesti, u području kapaka mogu biti prisutne Dennie-Morganove brazde (na donjim kapcima), zatamnjenje periorbitalne regije i milija. Periorbitalni i orbitalni celulitis te periorbitalni nekrotizirajući fascitis akutna su životno ugrožavajuća stanja koja zahtijevaju hitno i energično liječenje. Postavljanje dijagnoze i liječenje ovih stanja nije u nadležnosti dermatologa, no zbog rane pojave dermatoloških simptoma kao unilateralno crvenilo, edem, bolnost potrebno je poznavanje ovih hitnih oftalmoloških stanja s ciljem pravovremene intervencije (42).

11. AUTOIMUNE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

11.1. Dermatomiozitis

Dermatomiozitis je autoimuna bolest koja obuhvaća promjene na mišićima i koži. Promjene vezane uz mišićni sustav očituju se u vidu rabdomiolize ili progresivne simetrične mišićne slabosti proksimalnih skupina mišića. Ova bolest često je povezana s paraneoplastičnim sindromom. Tipičan nalaz na koži lica je heliotropni eritem, obilježen simetričnim eritemom i edemom periorbitalne regije, poglavito gornjih vjeđa. U predjelu kože vrata i donjeg dijela trupa može biti prisutna

poikiloderma i "znak šala", dok na ekstenzornim stranama zglobova šaka te na koljenima mogu biti prisutne Gottronove papule. Koža pokazuje izrazitu fotoosjetljivost (6,43,44).

11.2. Diskoidni eritemski lupus

U početnom stadiju bolesti eritemski lupus koji zahvaća lice ponekad je teško razlikovati od ostalih dermatoza koje se mogu prezentirati kliničkom slikom crvenog lica (engl. "red face"). Diskoidni eritemski lupus (DLE) najčešći je oblik kroničnog kutanog lupusa. Predilekcijske lokalizacije su fotoeksponirana područja, poglavito lice. Lezije na području lica obilježene su dobro ograničenim eritematoznim infiltratom s folikularnom hiperkeratozom i cikatricijalnom atrofijom (6,44,45).

11.3. Sustavni eritemski lupus

Sustavni eritemski lupus (SLE) je upalna bolest autoimune prirode koja zahvaća više organskih sustava. Kožne promjene nalazimo u više od 80% oboljelih. U 30% bolesnika to je ujedno i prvi znak bolesti. Tipičan klinički nalaz SLE na području lica je simetričan eritem lociran na predjelu nosa i obraza, koji oblikom podsjeća na leptira. Na području leptirastog eritema može biti prisutno pitirijaziformno ljuštenje ili bulozne lezije. Promjene ne nalazimo na području nazolabijalnih brazda, što je važno za razlikovanje SLE od SD. Lezije ne cijele ožiljkom i ne ostavljaju pigmentacijske promjene. Na sluznici usne šupljine te usnicama mogu biti prisutni eritem i ulkusi. Koža cijelog tijela osjetljiva je na sunčevu svjetlost. Eritem se osim na licu može naći i na ostalim dijelovima tijela (6,44,45).

12. ZAKLJUČAK

Crvenilo lica česta je manifestacija mnogih bolesti. Stoga je, prije donošenja odluke o modalitetu liječenja, nužno postaviti točnu dijagnozu. Postavljanje točne dijagnoze omogućuju iscrpno uzeta anamneza i poznavanje diferencijalne dijagnoze bolesti koje se prezentiraju crvenilom u predjelu lica. Pri uzimanju anamneze u bolesnika s eritemom lica nužno je postaviti pitanja o tipu i vremenu nastanka simptoma i znakova bolesti, postojanju pratećih ili sustavnih simptoma, primjeni lijekova (lokalnih/sustavnih), prethodno primijenjenoj terapiji, uporabi kozmetičkih preparata, pojavnosti sličnih bolesti u obitelji, postojanju faktora koji pogoršavaju ili ublažuju simptome bolesti te profesionalnoj izloženost i hobijima. U većini slučajeva crvenilo lica veže se uz benigne dermatološke bolesti čija se dijagnoza relativno lako postavlja već na temelju anamneze i kliničke slike. Diferencijalno dijagnostički, najčešće dolaze u obzir rozaceja, kontaktni dermatitis, perioralni dermatitis, seborejični i atopijski dermatitis, fotodermatoze, demodikoza i dermatomikoze lica. Eritem u predjelu lica može biti simptom autoimunih bolesti vezivnog tkiva (dermatomiozitis, SLE, DLE), tumora, srčanih bolesti koje zahtijevaju iscrpnu laboratorijsku, patohistološku i radiološku obradu za dokaz bolesti i njihovih komplikacija.

13. ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, dr. med., na iskazanom povjerenju, uloženom vremenu i trudu, strpljenju i pristupačnosti pruženoj pri izradi ovog rada. Jednako tako zahvaljujem članovima komisije prof. dr. sc. Romani Čeović i prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na vremenu uloženom prilikom čitanja i ocjenjivanja ovog rada.

Na kraju, veliko hvala mojoj obitelji na potpori i razumijevanju koje su mi pružili u životu i tokom školovanja.

14. LITERATURA

1. Tüzün Y, Wolf R. Red face revisited: II. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):709–10. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
2. Dessinioti C, Antoniou C. The “red face”: Not always rosacea. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):201–6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.015
3. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* 2014; 35–46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
4. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry.* 2011;82(2):92–103. doi: 10.1016/j.optm.2010.01.015
5. Ikizoğlu G. Red face revisited: Flushing. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):800–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.019
6. Basta Juzbašić A, Bradamante M, Bukvić Mokos Z, Čeović R, Ljubojević Hadžavdić S, Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
7. Menezes N, Moreira A, Mota G, Baptista A. Quality of life and rosacea: Pulsed dye laser impact. *J Cosmet Laser Ther.* 2009;11(3):139–41. doi:10.1080/14764170902741311
8. Cerovski B, Jukić T, Juratovac Z, Juri J, Kalauz M, Katušić D, Kordić R i sur. *Oftalmologija.* Zagreb: Stega tisak; 2012. Str.71.
9. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(2):77–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.04.007
10. Rordam OM, Guldbakke KKS. Rhinophyma: Big problem, simple solution. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):188–9. doi: 10.2340/00015555-0976
11. Mediatelly Baza Lijekova. [Internet] Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs>
12. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2007;12:1-5,9.
13. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(8):876–82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03167.x
14. Katzung BG, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Railan D, Parlette EC, Uebelhoer NS, Rohrer TE. Laser treatment of vascular lesions. *Clin Dermatol.* 2006;24:8-15. doi:10.1016/j.clindermatol.2005.10.026
16. Elston CA, Elston DM. Demodex mites. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):739–43. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.012

17. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):3–6. doi: 10.1080/000155502753600795
18. Hsu CK, Hsu MML, Lee JYY. Demodicosis: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):453–62. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.058
19. Rassner G. *Dermatologija: Udžbenik i atlas.* 6. izd. Jastrebarsko: Naklada slap; 2000.
20. Bukvić Mokos Z, Čeović R, Basta Juzbašić A, Kummer A, Lazić Mosler E. Perioral dermatitis: still a therapeutic challenge. *Acta Clin Croat.* 2015;54(2):179–85.
21. Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: A review of the condition with special attention to treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(2):101–13. doi: 10.1007/s40257-014-0067-7
22. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):116–24. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.033
23. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis : A review. *Australas J Dermatol.* 2008;49(1):1–9. doi: 10.1111/j.1440-0960.2007.00409.x
24. Mustajbegović J, Milan M, Brborović H. *Medicina rada i sporta.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
25. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija.* 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str.321.
26. Mortz CG, Andersen KE. New aspects in allergic contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):428-32. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830d84ec
27. Cohen DE, Heidary N. Treatment of irritant and allergic. *Dermatol Ther.* 2004;17:334–40.
28. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tüzün Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol.* 2014;32(1):73–9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.027
29. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug induced photosensitivity — An Update : Culprit Drugs , Prevention and Management. *Drug Saf.* 2019. doi: 10.1007/s40264-019-00806-5
30. Santoro FA, Lim HW. Update on Photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(4):229–38. doi: 10.1016/j.sder.2011.07.007
31. Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;7–13. doi: 10.1111/ddg.12535
32. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):227-236.

doi:10.1177/1203475416685077

33. Mardešić D, Barić I, Barišić N, Malčić I, Richter D, Batinić D i sur. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str.436.
34. Hanifin JM, Group W, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR i sur. The Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404. doi: 10.1016/j.jaad.2003.08.003
35. Ramos e Silva M, Sampaio AL, Carneiro S. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):109–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.032
36. Bukvić Mokos Z, Basta Juzbašić A, Jukić Lakoš I, Kralj M. Seborrheic Dermatitis : An Update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(2):98–104.
37. Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic Dermatitis: An Overview. 2006. *Am Fam Physician*. 2006;74(1):125-30.
38. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA, Army M. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;92(3):185-90.
39. Welsh O, Vera-Cabrera L. Red face and fungi infection. *Clin Dermatol*. 2014;32(6):734–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.011
40. Arenas R, Moreno Coutiño G, Vera L, Welsh O. Tinea incognito. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):137–9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.011
41. Kalenić S, Batinić D, Beader N, Sviben M, Vraneš J, Mareković I i sur. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str.537.
42. Wolf R, Orion E, Tüzün Y. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):131–40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.035
43. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis : key clinical and serological features- a comprehensive review. *Clinic Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):293-302 doi: 10.1007/s12016-015-8496-5
44. Kazandjieva J, Tsankov N, Pramatarov K. The red face revisited: connective tissue disorders. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):153–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.037
45. Blaszczyk Kostanecka M, Jarzabek Chorzelska M. The red face: lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 1993;11:253-260. 7

15. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

- Ime i prezime: Filip Bosnić
- Datum i mjesto rođenja: 24. listopada 1994., Zagreb
- Adresa: Palinovečka 43, Zagreb
- Kontakt: filip.bosnic1@gmail.com

Obrazovanje

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- I. gimnazija, Zagreb

Strani jezici

- engleski jezik u govoru i pismu
- osnove njemačkog jezika

Ostalo

- demonstrator iz predmeta Klinička mikrobiologija i parazitologija
- aktivni sudionik i autor prikaza slučaja na kongresu ZIMS pod naslovom "Carotid paraganglioma: management by embolisation and partial internal carotid artery removal"
- aktivni sudionik i autor prikaza slučaja na kongresu CROSS pod naslovom "Penetrating keratoplasty and scleral fixated artificial iris-IOL implantation following anterior segment trauma"