

Magdalena Czarnecka-Operacz¹, Harald Gollnick²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Ottona von Guerickego w Magdeburgu, Niemcy

Trudności diagnostyczne w leczeniu zmian skórnych u dzieci

Diagnostic problems in the treatment of dermatological diseases in children

Wstęp

Dermatologia wieku dziecięcego to jedna z trudniejszych gałęzi dziedziny nauk medycznych, jaką jest dermatologia i wenerologia. Wymaga ogromnego doświadczenia klinicznego i wiedzy teoretycznej, ponieważ praktycznie wszystkie narządy i układy naszego organizmu objęte są w tym czasie procesem dojrzewania. Zarówno skóra, układ immunologiczny skóry, jak i nabyta forma odpowiedzi immunologicznej ulegają bardzo istotnym i dynamicznym zmianom, aby w wieku ok. 3–4 lat osiągnąć stan porównywalny z osobą dorosłą. Ma to oczywiście przełożenie na objawy i przebieg wielu dermatoz, które w wieku dziecięcym mają odmienny obraz kliniczny, wymagający bardzo szczególnej diagnostyki różnicowej.

Zmiany skórne występujące u dzieci, zwłaszcza w okresie noworodkowym i niemowlęcym, mogą stanowić poważny problem zarówno diagnostyczny, jak i leczniczy ze względu na odmienności kliniczne swoiste dla tego okresu życia. Dotyczy to nie tylko lekarzy rodzinnych i pediatrów, którzy niejednokrotnie jako pierwsi konsultują wspomniane przypadki, lecz także lekarzy specjalizujących się w zakresie dermatologii i wenerologii. W zasadzie wszelkie problemy dermatologiczne w okresie noworodkowo-niemowlęcym definitywnie wymagają konsultacji dermato-

logicznej, gdyż są wyjątkowo trudne i bardzo łatwo popełnić błąd diagnostyczny oraz wdrożyć niewłaściwe postępowanie terapeutyczne.

Mimo że dostęp do specjalisty dermatologa-wenerologa w Polsce jest stosunkowo łatwy, bardzo często obserwujemy przypadki zbyt późnego kierowania chorych na konsultację specjalistyczną i wprowadzania nieprawidłowych metod leczenia źle rozpoznanych dermatoz. Zbyt często rozpoznawane są u dzieci choroby alergiczne, w tym atopowe zapalenie skóry, niepotrzebnie zalecane są diety eliminacyjne u dzieci mających, przykładowo, łojotokowe zapalenie skóry, a jak wiadomo, skutki restrykcyjnych diet eliminacyjnych w okresie wczesnego dzieciństwa mogą być poważne. Tak więc nowoczesny program specjalizacyjny dla lekarzy pediatrów, alergologów, lekarzy rodzinnych i dermatologów powinien obejmować odpowiednio skonstruowane staże szkoleniowe na oddziałach dermatologii dziecięcej, co umożliwi szkolącym się zapoznanie ze specyfiką tej jakże trudnej dziedziny. Jak wiadomo, skóra noworodka, niemowlęcia i małego dziecka jest niedojrzała i różni się znacznie od skóry osoby dorosłej – mniejsza jest m.in. liczba włosów, gruczołów łojowych i potowych, połączeń międzykomórkowych (wcześniaki) i melanosomów. Efektem jest mniejsza odporność skóry noworod-

ków na działanie czynników termicznych, promieni ultrafioletowych oraz zwiększona zdolność utraty wody przez powłoki skórne. Substancje toksyczne i miejscowe preparaty terapeutyczne z dużą łatwością penetrują przez skórę noworodka, co może być przyczyną rozmaitych, czasem poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Dodatkowo u dzieci stwierdza się wyraźnie większą skłonność do powstawania pęcherzy i nadżerek w przebiegu procesu zapalnego skóry oraz pod wpływem działania substancji drażniących, chemicznych lub ciepła. Wszystkie funkcje skóry (w tym bariery naskórkowej) w okresie wczesnodziecięcym są zatem w istotnym stopniu ograniczone i dlatego skóra noworodków, niemowląt oraz małych dzieci wymaga szczególnej pielęgnacji oraz leczenia indywidualnie dobranymi środkami terapeutycznymi.

W niniejszym artykule przedstawiono dwie dermatozy, z którymi bardzo często spotyka się specjalista w zakresie medycyny rodzinnej – atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz trądzik okresu wczesnodziecięcego (*acne infantum*). Celem autorów jest wskazanie różnic pomiędzy wspomnianymi dermatozami, rozpoznawanymi bardzo często, a innymi chorobami skóry, które charakteryzują się podobną morfologią zmian. W takich przypadkach jedynie prawidłowo zaprojektowana i przeprowadzona diagnostyka różnicowa umożliwia ustalenie prawidłowego rozpoznania.

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry jest najczęściej rozpoznawaną, przewlekłą, zapalną chorobą skóry. Ostatnio wykazano silny związek pomiędzy występowaniem różnorodnych schorzeń o podłożu psychicznym



Rycina 1. Klasyczny obraz atopowego zapalenia skóry u dziecka. Zmiany skórne o morfologii wyprysku zlokalizowane na skórze twarzy (policzki, broda)

a rozwojem objawów klinicznych AZS, co wyraźnie wskazuje na konieczność uwzględnienia szeroko pojętej psychoterapii w planowaniu indywidualnie dobranych działań terapeutycznych zarówno w odniesieniu do samego pacjenta, jak też jego rodziny. U chorych na AZS często obserwuje się też uczulenie na pokarmy (szczególnie w okresie wczesnodziecięcym), co może mieć znaczenie kliniczne, ale nie musi, a następnie uczulenie na alergen powietrzno pochodne (alergen roztoczy kurzu domowego, pyłku roślin, grzybów pleśniowych, naskórka zwierząt domowych itd.). Kliniczną manifestacją wspomnianych IgE-zależnych uczuleń na alergen powietrzno pochodne jest IgE-zależny wyprysk, który może powodować zaostrzenia lub inicjować rozwój stanu zapalnego skóry w okolicach narażonych na działanie powietrza, ale nie jest to regułą. Natomiast uczulenie na alergen powietrzno pochodne u chorych na AZS zwiększa istotnie ryzyko rozwoju klinicznych objawów alergicznego zapalenia śluzówek nosa, spojówek oraz astmy. Wydaje się, że nieprawidłowa struktura i funkcja bariery naskórkowej u chorych na AZS ułatwia penetrację alergenów środowiskowych przez warstwę rogową naskórka. W ten sposób łatwiej może dochodzić do rozwoju uczulenia IgE-zależnego na alergen pokarmowy i powietrzno pochodne (alergia na pokarmy, astma oskrzelowa). Obecnie uważa się, że w przypadku drogi pokarmowej dochodzi do rozwoju tolerancji wobec alergenów środowiskowych, a za rozwój uczulenia, czyli alergii IgE-zależnej, odpowiedzialny jest w AZS defekt bariery naskórkowej.

Fenotypy kliniczne

Jak wiadomo, AZS charakteryzuje się typowymi cechami klinicznymi (ryc. 1). Zostały one ujęte w formie kryteriów, które powinien spełniać pacjent z rozpoznaniem tej choroby. W ostatnich latach rejestrujemy jednak coraz więcej niezaprzeczalnych dowodów na niezwykle zróżnicowanie fenotypowe w AZS. Wydaje się zatem, że AZS to złożony zespół chorobowy o zróżnicowanych przyczynach i ścieżkach patogenetycznych, które klinicznie można rozróżnić na podstawie wieku pojawienia się pierwszych objawów chorobowych, ciężkości przebiegu, odmienności rasowych, reakcji na zastosowane leczenie oraz czynników zaostrzających stan kliniczny (infekcje, ekspozycja na alergen, stres, czynniki drażniące). Poszczególne fenotypy AZS mogą nakładać się na siebie, utrzymując jednak dominujący profil cech charakterystycznych dla danego fenotypu, co stanowi element różnicujący.

Większość niemowląt z łagodnymi objawami klinicznymi AZS ma dużą szansę na ustąpienie lub przynajmniej zdecydowane ograniczenie objawów choroby (w tym świądu skóry) w okresie późniejszego dzieciństwa. W grupie odpornej na klasyczne metody terapeutyczne, w której wcześniej występują objawy kliniczne, choroba utrzymuje się zazwyczaj bardzo przewlekłe, praktycznie przez całe życie.

Zmiany skórne o morfologii wyprysku w noworodkowym i niemowlęcym okresie życia lokalizują się zazwyczaj w obrębie skóry twarzy (policzki, broda, czoło, z pominięciem okolic łojotokowych). Bardzo charakterystyczne jest pominięcie okolicy pieluszkowej, która, jak wiadomo, jest typowo zajęta np. w łojotokowym zapaleniu skóry lub łuszczycy. Zmiany skórne mogą też dotyczyć odsiebnych części kończyn górnych i dolnych (ręce, zwłaszcza ich powierzchnie grzbietowe, i stopy). Rozpoznanie kliniczne AZS w okresie noworodkowym jest szczególnie trudne i mimo morfologii wyprysku wymaga dłuższej obserwacji, zanim zostanie w pełni potwierdzone.

W późniejszym okresie życia chorego na AZS (dzieci starsze, ok. 3.–4. roku życia) zmiany skórne lokalizują się typowo w okolicach zgięć stawowych, karku, ale mogą też dotyczyć skóry twarzy. Morfologia zmian skórnych się nie zmienia, nadal mają one postać wyprysku (w literaturze spotyka się określenie „wyprysk atopowy”) i oczywiście w stanach zaostrzenia dochodzi do rozwoju erytrodermii, czyli objęcia stanem zapalnym ponad 50% powierzchni skóry.

W okresie dorastania i dorosłości AZS może mieć wiele odmiennych obrazów klinicznych. Zazwyczaj okolicami objętymi zmianami skórnymi pozostają zgięcia stawowe, ale nadal mogą występować zamiany w obrębie skóry twarzy, rąk i stóp, przedramion i podudzi oraz stan erytrodermii. Czasami ustalenie rozpoznania na podstawie zmian skórnych jest na tyle trudne, że konieczne staje się wykonanie biopsji, która jest pomocna w różnicowaniu np. z łuszczycą oraz chłoniakami skóry. W przypadku podejrzenia chłoniaka skóry konieczne jest oczywiście poszerzenie diagnostyki o badania immunohistochemiczne oraz współpraca z hematologiem.

Można stwierdzić, że obraz kliniczny, czyli fenotypowa forma AZS, zależy od tego, z jaką odmianą endotypową mamy do czynienia. Wiadomo, że w przypadku AZS pierwotna odpowiedź immunologiczna z powodu defektu bariery naskórkowej [struktura i funkcja, w tym brak białek przeciwdrobnoustrojowych (*antimicrobial proteins* – AMP)] powoduje, że zmiany skórne bardzo łatwo ulegają nadkażeniu bakteryjnemu (ryc. 2). W AZS o ciężkim przebiegu



Rycina 2. Zmiany skórne o charakterze wyprysku atopowego z objawami ustępującego nadkażenia bakteryjnego

kolonizacja skóry przez gronkowca złocistego jest stwierdzana praktycznie w ponad 90% przypadków, mikrobiom skóry jest absolutnie nieprawidłowy i brakuje zróżnicowania bakterii zasiedlających skórę. Dominacja gronkowca złocistego we florze bakteryjnej manifestuje się szczególnie w okresie poprzedzającym zaostrzenie stanu zapalnego. Nie występują natomiast, co ważne, klasyczne objawy bakteryjnego zakażenia skóry – miodowe strupy pokrywające ogniska stanu zapalnego o morfologii wyprysku. U zdecydowanej mniejszej liczby chorych na AZS (ok. 3%) stwierdza się predyspozycję do nadkażenia wirusowego (*eczema herpeticum, herpeticatum*). Są to zupełnie odmienne przypadki kliniczne, najprawdopodobniej o innym podłożu genetycznym, które wymagają szczególnej troski, zwłaszcza w okresie dziecięcym, gdyż konieczne jest jak najszybsze wdrożenie terapii antywirusowej oraz izolacja dziecka (ryc. 3).

Coraz częściej rejestrowane obecnie przypadki, w których choroba rozpoczyna się w okresie dojrzałości, stanowią dla lekarzy pewnego rodzaju zagadkę. Wydaje się, że przynajmniej w części przypadków



Rycina 3. Atopowe zapalenie skóry z nadkażeniem wirusowym (*herpes simplex*)

są to pacjenci z wczesną manifestacją AZS o łagodnym obrazie klinicznym, u których w związku z różnymi czynnikami spustowymi doszło do nawrotu choroby. Może to być jednak kolejna odmiana fenotypowa choroby, o innym podłożu genetycznym, które nie zostało jeszcze zdefiniowane.

U niespełna 50% chorych na AZS dochodzi do rozwoju objawów astmy, alergicznego nieżytu nosa i spojówek lub też alergii na pokarmy. Trudno jednoznacznie stwierdzić, czy jest to wysoki czy niski odsetek pacjentów, ale z całą pewnością zależy to od warunków środowiskowych, czyli ekspozycji na uczulający alergen, charakterystyki endotypowej AZS oraz wielu innych czynników epigenetycznych. Wydaje się, że identyfikacja genetyczna (markery, biomarkery dla AZS) przeprowadzona we wczesnym

stadium choroby mogłaby stanowić podstawę do wprowadzenia tzw. wczesnej interwencji zabezpieczającej chorych przed objęciem procesem chorobowym kolejnych narządów i układów, już poza skórą. Ponieważ aż u ok. 80% chorych na AZS stwierdza się podwyższony poziom surowiczych IgE i/lub dodatnie wyniki diagnostyki dokumentującej IgE-zależną reaktywność w odniesieniu do powszechnych alergenów środowiskowych, AZS zaliczane jest do rodziny chorób atopowych. Wydaje się, że w grupie 20% chorych, u których nie jesteśmy w stanie udokumentować zależności od IgE, obecne są IgE lub autoreaktywne limfocyty T swoiste dla autoalergenów, antygenów drobnoustrojowych lub tzw. alergenów własnych (np. keratynocytów), które obecnie nie są ujęte w rutynowej diagnostyce alergologicznej u chorych na AZS.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry

Kryteria duże
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekły lub nawrotowy przebieg • świąd skóry • typowa lokalizacja i morfologia zmian skórnych • atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym
Kryteria małe
<ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja niektórych pokarmów • nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełna, pot, temperatura) • zaostrzenie stanu zapalnego skóry po stresie emocjonalnym • nawracające zakażenia skóry (zwłaszcza bakteryjne, zdecydowanie rzadziej wirusowe) • dodatnie wyniki testów punktowych • podwyższone stężenie całkowitego IgE w surowicy (jak również antygenowo swoistych IgE) • stożek rogówki (<i>keratoconus</i>) • zaćma podtorebkowa przednia • błądź albo rumień w obrębie skóry twarzy (czasami naprzemiennie) • zasinienie podoczołowe • objaw Denniego i Morgana (podwójny fałd poniżej dolnej powieki) • zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>) • nawrotowe zapalenie spojówek • przedni fałd szyjny • początek zmian w dzieciństwie lub okresie młodości • poronna rybia łuska (<i>ichthyosis vulgaris</i>) i skłonność do rogowacenia mieszkowego (<i>keratosis pilaris</i>) na tylnobocznej powierzchni ramion i ud • suchość skóry (<i>xerosis</i>) • wyprysk rąk i stóp • wyprysk sutków • łupież biały (<i>pityriasis alba</i>), odbarwione plamy zlokalizowane zazwyczaj w obrębie skóry ramion • nadmierna manifestacja mieszków włosowych • biały dermatografizm • pogłębienie linii papilarnych dłoni
<p>Rozpoznanie AZS: 3 objawy duże + 3 objawy małe wg Hanifina i Rajki</p>

Atopowe zapalenie skóry jest dermatozą o charakterystycznym obrazie klinicznym, który jest zależny od wieku pacjenta. Zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, jednak nie jest to regułą. Morfologicznie zmiany skórne mają postać wyprysku o różnym stopniu nasilenia stanu zapalnego. W zależności od endotypu obserwujemy wiele zróżnicowanych fenotypowo odmian AZS. Uczulenie IgE-zależne na alergeny środowiskowe nie musi mieć znaczenia klinicznego, ale może je mieć. W niektórych przypadkach objawy wspomnianego uczulenia mogą dotyczyć układu oddechowego lub przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny nie jest łatwy do interpretacji w aspekcie diagnostyki różnicowej, szczególnie w okresie wczesnodziecięcym, dlatego powinna być ona prowadzona z pomocą doświadczonego dermatologa. Błąd diagnostyczny może prowadzić do wdrożenia nieprawidłowego postępowania terapeutycznego, co oczywiście wiąże się z ryzykiem istotnego problemu klinicznego w przyszłości.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa jest niezwykle ważnym i trudnym elementem opieki nad chorymi na AZS. Stanowi podstawę zastosowania odpowiedniej terapii. Ułatwieniem dla lekarza klinicysty jest znajomość kryteriów rozpoznania AZS (tab. 1). Objawy skórne przypominające AZS (*atopic dermatitis-like*) występują w wielu jednostkach chorobowych, zwłaszcza u małych dzieci. Poniżej omówiono najważniejsze z nich.

Łojotokowe zapalenie skóry

Łojotokowe zapalenie skóry bardzo często występuje u noworodków i niemowląt. Zmiany lokalizują się w obrębie skóry owłosionej głowy (ciemieniu-cha), fałdów skórnych oraz okolicy pielnuszkowej.



Rycina 4. Różnicowanie atopowego zapalenia skóry i łojotokowego zapalenia skóry. **A.** Atopowe zapalenie skóry – okolica pieluszkowa wolna od zmian zapalnych. **B.** Łojotokowe zapalenie skóry – zmiany obejmują okolice pieluszkową

A zatem lokalizacja jest zupełnie inna niż w AZS i stanowi ważny element różnicujący te dwie dermatozy (ryc. 4). Wykwity mają charakter rumieniowo-wysiękowy i złuszczeniowy, z nawarstwionymi strupami łojotokowymi (tłustymi, żółtawej barwy). Rolę patogenetyczną odgrywa wzmożone wytwarzanie łoju na skutek działania androgenów matki, a pewne znaczenie może mieć również nadkażenie drożdżakiem (*Candida albicans*).

W diagnostyce różnicowej należy zwrócić uwagę na informacje uzyskane w badaniu podmiotowym dotyczące chorób atopowych występujących w rodzinie. Okolice pieluszkowa, typowo zajęta w łojotokowym zapaleniu skóry, u chorych na AZS jest wolna od zmian. Jedynym wyjątkiem może być współistnienie AZS z inną dermatozą typowo lokalizującą się w tej okolicy (np. łojotokowe zapalenie skóry).

Opryszczkowate zapalenie skóry

Opryszczkowate zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis* – DH) to zespół jelitowo-skróny, w którym zmianom pęcherzykowo-grudkowym towarzyszy enteropatia glutenoależna. Jest to najczęstsza choroba pęcherzowa rozpoznawana w wieku dziecięcym. Cechą charakterystyczną jest wielopostaciowość wykwitów. Obserwuje się grudki, ogniska zmian rumieniowych, wykwity pokrzywkowate (podobne do bąbli pokrzywkowych) oraz drobne pęcherzyki, które układają się festonowato. Zmiany skórne najczęściej umiejscowione są na łokciach, kolanach, w okolicy krzyżowej, na pośladkach, owłosionej skórze głowy oraz na twarzy. Towarzyszy im nasilony świąd i pieczenie skóry.

Tolerancja glutenu jest różna – od całkowitej nietolerancji aż do pewnego progu, który jest cechą osobniczą.

Decydujące znaczenie w diagnostyce ma badanie histologiczne oraz immunopatologiczne wycinka skóry. Ważne jest, aby materiał pobierany do badania immunopatologicznego obejmował skórę kli-

nicznie niezmienną. Badanie immunopatologiczne bezpośrednie wykazuje obecność ziarnistych złogów IgA w brodawkach skóry.

Pieluszkowe zapalenie skóry

Powszechnie występującą dermatozą wieku niemowlęcego i wczesnodziecięcego jest pieluszkowe zapalenie skóry. Zwykle rozpoczyna się między 1. a 2. miesiącem życia dziecka. Obraz kliniczny charakteryzuje się występowaniem objawów zapalenia skóry z podrażnienia o różnym nasileniu i morfologii wyprysku. W miejscach przylegania pieluszek występują zmiany o charakterze rumienia, obrzęku, nadżerek. Również w tym przypadku lokalizacja zmian skórnych jest zatem inna niż w AZS. Jest to podstawowa cecha różnicująca pieluszkowe zapalenie skóry i AZS.

Etiologia choroby jest wieloczynnikowa. Bierze się pod uwagę uszkodzenie bariery skórnej przez mocz lub resztki stolca, zaniedbania higieniczne, infekcje. Należy również uwzględnić udział alergenów zawartych w pieluszkach w patogenezie przynajmniej części przypadków schorzenia (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry).

W różnicowaniu należy zwrócić uwagę na występowanie zmian skórnych o morfologii wyprysku, ale o odmiennej lokalizacji. Dodatkowo w pieluszkowym zapaleniu skóry rzadziej niż w AZS obserwuje się grudki wysiękowe.

Kontaktowe zapalenie skóry

W przypadku kontaktowego zapalenia skóry zmiany rumieniowo-złuszczeniowe, obrzękowe i pęcherzyki mogą wystąpić praktycznie w każdej lokalizacji. Są one wynikiem ekspozycji skóry na czynniki egzogenne powodujące rozwój stanu zapalnego. Wyróżnia się przynajmniej dwa podstawowe typy kontaktowego zapalenia skóry o zupełnie innych mechanizmach powstawania objawów klinicznych: kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (ryc. 5,



Rycina 5. Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia. Rumień, nadżerki i złuszczenie na wypukłych powierzchniach skóry (podbrzusze, pośladki, krocze, uda), fałdy skórne wolne od zmian. Przyczyny: działanie drażniące moczu, kału i pieluszki, przerwanie ciągłości naskórka, działanie innych czynników (mydło, puder, detergenty), wodniste stolce (antybiotykoterapia)

6) oraz alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, będące wynikiem reakcji immunologicznej typu IV wg Klasyfikacji Gella i Coombsa.

Trzeba pamiętać, że AZS oraz wyprysk kontaktowy mogą ze sobą współistnieć. W takich sytuacjach rozpoznanie różnicowe jest szczególnie trudne i niestety popełniane są błędy.

W zasadzie już dokładnie przeprowadzone badania podmiotowe pozwala na ustalenie związku przyczynowo-skutkowego. Kluczową rolę w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry odgrywają naskórkowe testy płatkowe. Można wykonywać je już u dzieci powyżej 1. roku życia, oczywiście z zestawem ograniczonym do podstawowych alergenów (zestaw alergenów dziecięcych) oraz – co ważne – z emolientami stosowanymi rutynowo w pielęgnacji skóry dziecka.



wykwity krostkowe
podłoże rumieniowe
nadżerki
kołnierzykowane złuszczenie naskórka

Rycina 6. Kontaktowe zapalenie skóry powikłane infekcją bakteryjną (występuje rzadziej)

Łuszczyca

Łuszczyca może mieć początek już w wieku wczesnodziecięcym. Typowym wykwitem łuszczycowym jest grudka pokryta srebrzystą łuską (ryc. 7). Najczęstsza lokalizacja zmian to skóra owłosiona głowy, wyprostne powierzchnie kończyn (łokcie i kolana) oraz okolica krzyżowa.

U dzieci występuje postać kropelkowata, w której zmiany skórne rozsiane są na skórze całego ciała. Może to sugerować istnienie wewnątrzpochodnego ogniska utajonego zakażenia (np. przewlekłe ropne zapalenie migdałków).

U niemowląt często dochodzi do zajęcia okolicy pieluszkowej (wynika to z dodatniego objawu Köbnera – pocieranie przez pieluszkę skóry dziecka indukuje pojawienie się zmian skórnych), które nazywamy łuszczycopodobnym pieluszkowym zapaleniem skóry Jadassohna. Zmiany mają postać symetrycznych, rumieniowo-złuszczających, żywo-czerwonych ognisk zlewających się w duże powierzchnie dobrze odgraniczone od otoczenia. Na obwodzie często obserwuje się grudki. Dodatkowo w pachwinach pojawia się sączenie i wtórna infekcja drożdżakowa.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić charakterystyczną lokalizację. W niektórych przypadkach istotne są również dane uzyskane z wywiadu dotyczące rodzinnego występowania choroby. Niejednokrotnie w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest pobranie biopsji skóry do oceny histologicznej (ryc. 8).

Acrodermatitis enteropathica

Przyczyną *acrodermatitis enteropathica* jest genetycznie uwarunkowany brak zdolności do absorpcji cynku. Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się już kilka dni po narodzinach lub po zaprzestaniu karmienia piersią. Typowymi lokalizacjami są okolice natural-

substancje zapachowe
konserwanty
emulsyfikatory w kosmetykach
kontaktowa reakcja alergiczna

wtórna infekcja bakteryjna



Rycina 7. Łuszczyca pospolita u dzieci

nych otworów ciała (wokół ust, otworów nosowych i wokół odbytu) oraz dystalne części kończyn. Są to zmiany rumieniowe, ostro odgraniczone, pokryte nadżerkami i strupami. Na obwodzie wykwitów obserwuje się pęcherzyki i krosty. Częstymi dodatkowymi objawami są zapalenie języka i błony śluzowej jamy ustnej, wypadanie włosów oraz zanokcica.

Decydujące znaczenie w ustalaniu rozpoznania ma określenie poziomu cynku w surowicy, który w przypadku *acrodermatitis enteropatica* jest bardzo niski. Suplementację tym pierwiastkiem należy prowadzić praktycznie przez całe życie.

Świerzb

Typową lokalizacją zmian w przebiegu zakażenia świerzbowcem są przestrzenie międzypalcowe, paliczki bliższe, zgięciowa powierzchnia nadgarstka, dłonie i podeszwy oraz okolice narządów płciowych. Klasycznym objawem podmiotowym jest świąd skóry, nasilający się wieczorem i/lub w nocy. Niejednokrotnie obserwuje się wtórną osutkę o morfologii wyprysku, będącą reakcją na odchody roztoczy i fragmenty ich ciał. Zmiany skórne typowe dla świerzbu to grudki, pęcherzyki, przeczosy i strupy. Znalezienie pasożyta w obrębie zmian nie jest łatwe i zdarza się, że o rozpoznaniu i włą-

czeniu odpowiedniego leczenia decyduje obraz kliniczny oraz dane uzyskane z wywiadu. Wystąpienie podobnych objawów u innych członków rodziny z pewnością może pomóc w ustaleniu rozpoznania.

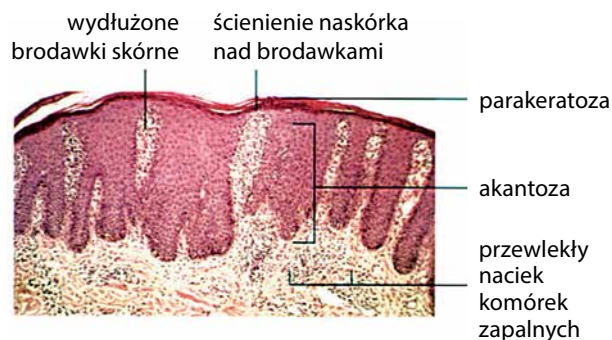
Zespół Comèla-Nethertona

Zespół Comèla-Nethertona to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, charakteryzująca się trzema podstawowymi objawami: rybią łuską, nieprawidłowościami w budowie włosa (tzw. włosy bambusowate) oraz objawami AZS o ciężkim nasileniu z podwyższonym poziomem przeciwciał IgE w surowicy krwi. W momencie urodzenia najczęściej obserwuje się występowanie erythrodermii ichtiotycznej, która następnie przybiera postać rybiej łuski. Niektórzy uważają, że jest to odmiana AZS z dodatkowymi nieprawidłowościami w budowie włosa.

W przypadku podejrzenia tej genodermatozy wymagane jest wykonanie dokładnej diagnostyki histopatologicznej oraz genetycznej.

Zespół hiper-IgE

Zespół hiper-IgE (zespół Joba) charakteryzuje się triadą objawów: nawracającymi ropniakami, zapa-



wyraźne odgraniczenie zmian łuszczycowych



Rycina 8. Łuszczyca pospolita u dziecka, klasyczny obraz histologiczny zmian

leniem płuc oraz zwiększonym stężeniem IgE w surowicy. Pierwsze objawy występują już u noworodków.

Większość pacjentów ma charakterystyczne rysy twarzy – z szerokim nosem. Może występować zaburzenie wyrzynania zębów lub ich utrata. Objawem skórny jest przewlekły stan zapalny o morfologii wyprysku, obejmujący głównie zgięcia stawowe i twarz. U części chorych obserwuje się dodatkowo inne objawy kliniczne: nadmierną ruchomość stawów, objawy osteoporozy oraz skłonność do złamań patologicznych kości.

Etiopatogeneza nie jest do końca poznana. Bierze się pod uwagę zaburzenia chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych.

W odróżnieniu od AZS najczęściej nie stwierdza się swoistych IgE ani dodatnich wyników skórnych testów punktowych.

Histiocytoza z komórek Langerhansa

Histiocytoza z komórek Langerhansa (choroba Letterera-Siwego) występuje najczęściej u dzieci poniżej 2. roku życia. Wykwitem pierwotnym jest grudka, z której powstaje strup. Z czasem dochodzi do rozwoju uogólnionych zmian rumieniowo-łuszczykowych.

Wykwity lokalizują się zwykle w obrębie wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolic łojotokowych. Często dodatkowym objawem jest świąd. Na skórze rąk i stóp mogą pojawiać się wybroczyny. Choroba może objąć również dziąsła, powodując krwawienia. Zajęcie kości szczęk skutkuje utratą zębów.

W ustaleniu prawidłowego rozpoznania decydujące znaczenie ma obraz histopatologiczny.

Podsumowanie

Mimo wprowadzenia już dawno temu kryteriów Hanifina i Rajki rozpoznanie AZS niejednokrotnie jest trudne. W wielu dermatozach występują bardzo podobne zmiany skórne, o morfologii wyprysku, z nasilonym świądem skóry. Dużą rolę w ustaleniu prawidłowego rozpoznania odgrywają szczegółowe badanie podmiotowe oraz badania dodatkowe, w tym biopsja skóry i właściwa jej ocena. Z praktycznego punktu widzenia niejednokrotnie konieczna jest pomoc dermatologa w ustaleniu rozpoznania AZS, zwłaszcza w przypadku trudnych, ciężkich oraz nietypowych odmian AZS.

Na rycinach 1–10 przedstawiono klasyczny obraz AZS oraz podstawowe dermatozy, z którymi należy

przeprowadzić diagnostykę różnicową, czasami bardzo trudną.

Trądzik wczesnodziecięcy

Zupełnie odmiennym problemem klinicznym, z którym spotykamy się w codziennej praktyce klinicznej u dzieci, są dermatozy o morfologicznych cechach typowych dla trądziku. W pierwszej dekadzie życia trądzik oraz trądzikopodobny układ zmian skórnych występuje zazwyczaj w obrębie twarzy, natomiast zdecydowanie rzadziej w innych okolicach ciała.

Anatomiczne i czynnościowe dojrzewanie aparatu włosowo-łojowego (w tym gruczołu łojowego) zachodzi bardzo powoli, aż do osiągnięcia przez dziecko 8 lat. Mikroskopowo zauważalna jest pewna tendencja do powiększania się rozmiarów gruczołu łojowego, jednak brak stymulacji przez insulinowy czynnik wzrostu (*insulin growth factor* – IGF) oraz dihydrotestosteron (DHEA) powoduje, że przed okresem dojrzewania płciowego wzrost gruczołu łojowego oraz produkcja odpowiedniej ilości łoju nie są jeszcze w pełni wyrażone.

Pęcherzykowe ujścia przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych charakteryzuje mikrobiota o niewielkiej zawartości *Cutibacterium acnes*, które w tym czasie nie odgrywają istotnej roli.

Noworodki oraz niemowlęta wykazują zdecydowanie większą predyspozycję do kolonizacji przez *Malassezia furfur* (*pustulosis cephalica*) w pierwszych miesiącach życia, a następnie przez *Candida species*, gronkowce oraz paciorkowce (*impetigo*). Również zlokalizowane obwodowo (akralnie) ujścia gruczołów łojowych mogą charakteryzować się podobną mikrobiotą.

Zasadniczo u noworodka, niemowlęcia i dziecka praktycznie do okresu dojrzewania płciowego mogą występować wszystkie odmiany zmian skór-

wykwity satelitarne



Rycina 9. Infekcja drożdżakowa okolicy pieluszkowej. Wykwity o zabarwieniu jasnoczerwonym, liczne wykwity satelitarne (grudki, krosty). Zmiany zapalne obejmują cewkę moczową i obszary wyprzeniowe. Dodatkowo stwierdzono pleśniawki jamy ustnej, drożdżakowe zapalenie wałków paznokciowych, zajęte inne okolice wyprzeniowe (doły pachowe, szyja)

nych, jakie obserwuje się u osób dorosłych, np. plamki, grudki, krosty, guzki < 1 cm i guzy > 1 cm. Bardzo rzadkie są przetoki skórne.

Diagnostyka różnicowa

Choroby spichrzeniowe (poza takimi jak gangliozyozy lub amyloidoza) z elementem stanu zapalnego lub bez niego są rzadkie i dlatego nacieki zapalne złożone z neutrofilów, limfocytów oraz makrofagów zazwyczaj warunkują charakter obrazu klinicznego zmian skórnych.

Zmiany skórne o charakterze niesterylnym (pio-dermie, zakażenia grzybicze – ogniska, zmiany trądzikowe, wirusowe i świerzb) oraz sterylne krosty (łuszczyca, białaczka, osutki polekowe) cechują się dominacją makrofagów, komórek Langerhansa,



Rycina 10. Choroba Duhringa. Typowa lokalizacja i morfologia zmian skórnych – pośladki (A) i łokcie (B)





Rycina 11. Obraz kliniczny dziecka w dniu przyjęcia do kliniki (A) i po 2 miesiącach bez stosowania praktycznie żadnej terapii (B)

limfocytów i mastocytów tworzących nacieki komórkowe w obrębie skóry. Dotyczy to również układowych lub pierwotnych skórnych chłoniaków, histiocytozy oraz mastocytozy. Plazmocyty (kiła, borelioza) dominują natomiast w grudkowym i guzkowym układzie wykwitów w obrębie twarzy.

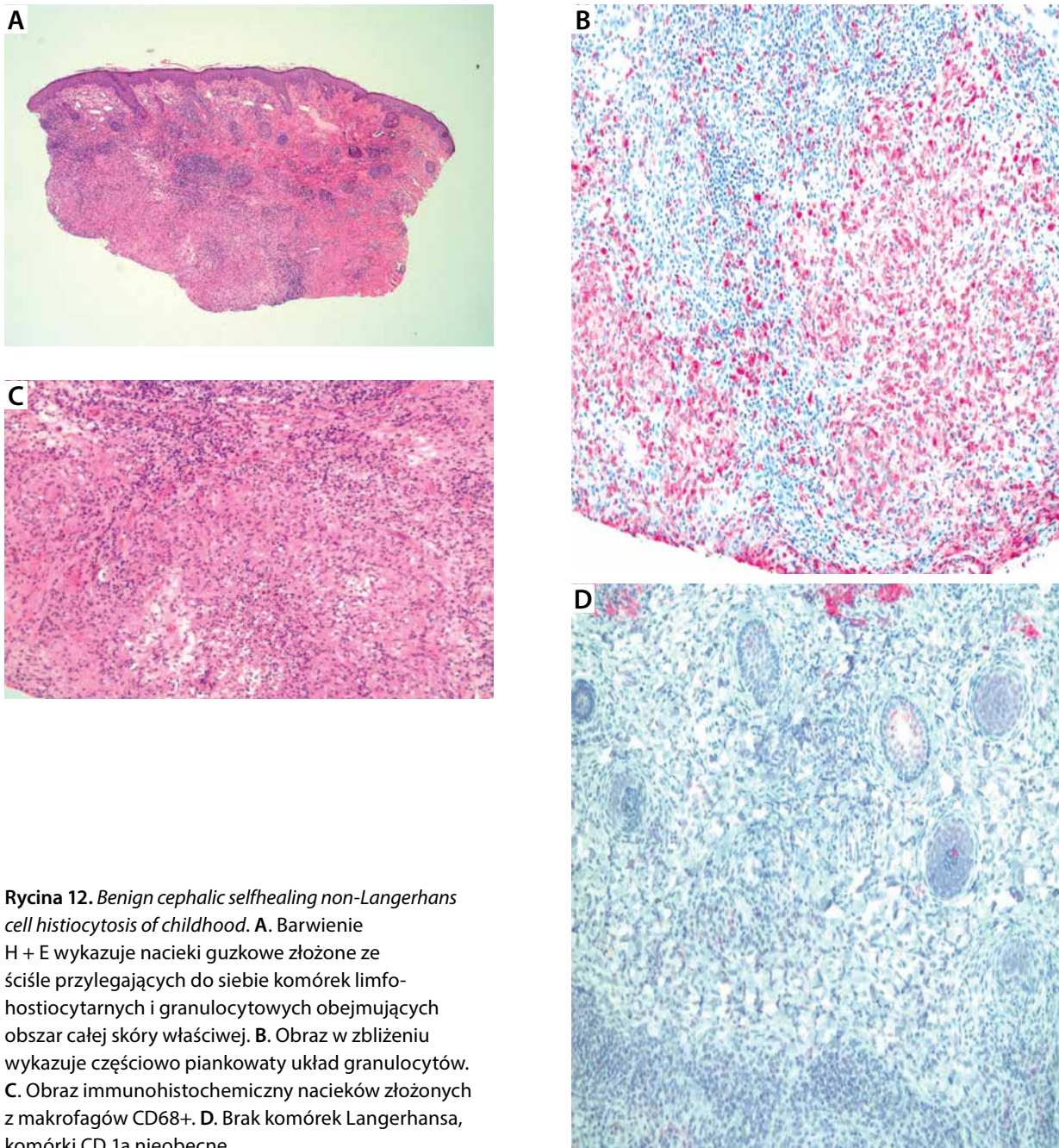
Układ zmian skórnych typowy dla trądziku można stwierdzić w bardzo wielu dermatozach, których pochodzenie jest całkowicie niezależne od czynników bakteryjnych – w wieku dziecięcym np. w zapaleniu okołoustnym (*dermatitis perioralis*). Choroba ta, przypominająca morfologicznie trądzik, wynika zazwyczaj z nieprawidłowo prowadzonej pielęgnacji skóry twarzy dziecka (dobór niewłaściwych środków nawilżających skórę), co powoduje powstanie drobnych wykwitów grudkowo-krostkowych, które następnie rozprzestrzeniają się w obrębie skóry policzków oraz okolic okołoooczodołowych. Jeśli w sposób nieprzemyślany zalecone zostanie leczenie miejscowymi preparatami steroidowymi, stan kliniczny może się pogorszyć, układ zmian skórnych ulec zmianie, a dodatkowo może dojść do nadkażenia np. *Candida albicans*.

Trądzik różowaty jest wyjątkowo rzadko rozpoznawany w wieku dziecięcym, natomiast częstość jego występowania wzrasta w okresie dojrzewania płciowego. W tych przypadkach zamknięte zaskórniki typowe dla trądziku mogą powstawać w takich miejscach, jak policzki, okolica międzybrwiowa oraz czoło.

Rogowacenie drobnomieszkowe (wielkości łebka szpilki) może stanowić trudne wyzwanie w różnicowaniu z *ulerythema ophryogenes*. Występują liczne, gęsto ułożone zaskórniki tworzące obraz tzw. papieru ściernego, zlokalizowane w górnych częściach ramion (obraz odlewu rogowacenia mieszkowego) z towarzyszącym wywiadem ślepoty nocnej lub zaburzenia widzenia barw.

Skumulowane w obrębie ograniczonej powierzchni skóry zaskórniki typu zamkniętego, określane mianem „papieru ściernego”, powinny zawsze zwrócić naszą szczególną uwagę, szczególnie gdy dotyczy to górnych części ramion, ukierunkowując nasze myślenie diagnostyczne, jak również w przypadkach towarzyszących objawów zaburzenia widzenia nocnego oraz rozpoznawania kolorów. Może być to niezwykle ważny element w różnicowaniu diagnostycznym [18]. Dużym problemem diagnostycznym w różnicowaniu zmian trądzikowych okresu dziecięcego są histiocytozy, zarówno z komórek Langerhansa, jak i innych. Histiocytozy mogą przypominać ciężkie odmiany trądziku niemowlęcego. W takich przypadkach prawidłowo i szczegółowo przeprowadzony wywiad, laboratoryjne badania krwi, a zwłaszcza biopsja skóry są bezwzględnie konieczne.

Należy wyraźnie wytłumaczyć rodzicom konieczność pobrania biopsji skóry (4 mm), gdyż sama ocena kliniczna i badania laboratoryjne nie są wystarczające, aby ustalić jednoznaczne rozpoznanie.



Rycina 12. *Benign cephalic selfhealing non-Langerhans cell histiocytosis of childhood.* **A.** Barwienie H + E wykazuje nacieki guzkowe złożone ze ściśle przylegających do siebie komórek limfocytohistiocytarnych i granulocytowych obejmujących obszar całej skóry właściwej. **B.** Obraz w zbliżeniu wykazuje częściowo piankowaty układ granulocytów. **C.** Obraz immunohistochemiczny nacieków złożonych z makrofagów CD68+. **D.** Brak komórek Langerhansa, komórki CD 1a nieobecne

Tabela 2. Klasyfikacja histiocytoz (na podstawie: Hauser 2005)

Histiocytozy	Odmiany przejściowe	Histiocytozy z komórek nie-Langerhansa
<ul style="list-style-type: none"> wrodzona histiocytoza samoustępująca choroba Abta-Letterera-Siwego choroba Handa-Schüllera-Christiana ziarniniak eozynofilowy 	<ul style="list-style-type: none"> guz z komórek międzyzrębowych histiocytoza zatokowa z limfadenopatią choroba Erdheima-Chestera 	<ul style="list-style-type: none"> <i>xanthogranuloma</i> łagodna histiocytoza głowy postępująca histiocytoma guzkowa <i>xanthogranuloma</i> z komórek wrzecionowatych retikulohistiozytoza retikulohistioctoma uogólniona gwałtowna histiocytoma <i>xanthoma</i> rozsiana <i>xanthogranuloma necrobioticum</i> <i>xanthoma verruciformes</i> <i>xanthoma</i> normolipemiczna X



Rycina 13. Obraz kliniczny w momencie rozpoznania



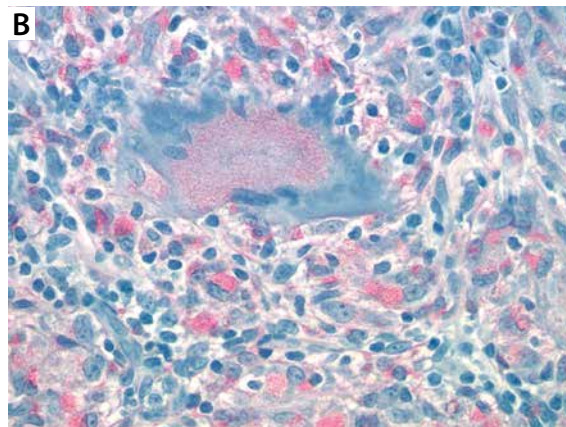
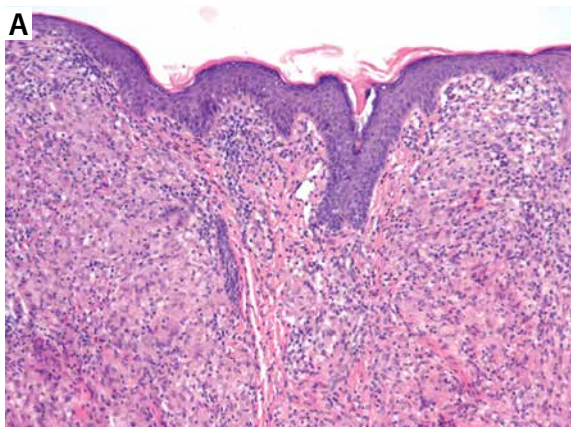
Rycina 14. Stan po 3 miesiącach leczenia pimekrolimusem

Opisy przypadków

Przedstawiamy trzy przypadki kliniczne z zakresu chorób trądzikopodobnych, które mogą stanowić problem diagnostyczny dla lekarza specjalisty medycyny rodzinnej.

Przypadek 1

Trzyletni chłopiec został skierowany do kliniki pediatricznej w celu przeprowadzenia diagnostyki i wdrożenia terapii w związku z utrzymującymi się od 6 miesięcy zmianami skórными na twarzy, opornymi na wszelkie metody leczenia trądziku.



Rycina 15. *Xantogranuloma*. A. Barwienie H + E – ściśle upakowany obraz ziarniniakowy z wyraźnym naciekiem limfohistiocytarnym oraz obecnością złogów komórkowych złożonych z makrofagów. B. Obraz immunohistochemiczny – ziarniste złogi makrofagów CD68+

Morfologia zmian skórnych: grudki, guzki, niektóre wypełnione treścią płynną. Dodatkowo zauważalna była deformacja czaszki wynikająca z porodu pośladkowego. Obraz kliniczny dziecka przedstawiono na rycinie (ryc. 11).

W diagnostyce różnicowej uwzględniono: *acne conglobata* w zespole adrenogenitalnym, *staphylocoderma* i wrodzony niedobór odporności, mastocytozę, *xanthogranuloma*, histiocytozę z komórek Langerhansa, białaczkę skórną.

Wyniki rutynowo wykonanych badań laboratoryjnych były w granicach normy, z nieznacznymi odchyleniami:

- testosteron: < 0,5 nmol/l (< 0,5),
- androstendion: 0,1 ng/ml (0,8–3,0),
- podwyższony całkowity poziom białka wiążącego hormony płciowe: 91 nmol/l (13–71),
- 17-OH-progesteron: 0,8 nmol/l (3,3–12,2),
- prolaktyna: 263 mU/l (53–360),
- kortyzol: 184 nmol/l (100–300),
- cynk: 11,3 μmol/l (11,5–15,3),
- α-1-antytrypsyna: 1,49 g/l (0,8–2,0),
- chemiluminescencja: 47% (norma 50–150),
- immunofenotypowanie limfocytów obwodowych – podwyższony odsetek i liczba komórek NK (*natural killers*): (25%, 1405),
- ANA, ANCA: ujemne,
- krążące immunokompleksy: ujemne,
- IgA: < 0,22 g/l (0,30–1,40), ale prawidłowa ekspresja tkankowa,
- antytoksyna tężcowa: 0,503 IU/ml (poziom bezpieczny),
- antytoksyna błonicza: 0,680 IU/ml (poziom bezpieczny).

Wykonano wymazy ze śluzówki nosa (*Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus*) i z twarzy (*Staphylococcus hominis*, mykobakterie – wynik ujemny).

Obraz histopatologiczny przedstawiono na rycinie 12. Rozpoznano *benign cephalic selfhealing non-Langerhans cell histiocytosis of childhood*.

Diagnostyka różnicowa histiocytoz została przedstawiona w tabeli 2.

Rokowanie – spontaniczne cofanie się zmian skórnych na przestrzeni miesięcy, a nawet lat. Rzadko występują objawy narządowe (zaburzenia w zakresie oczu). Przyjęto strategię „czekaj i obserwuj”.

Przypadek 2

Na podstawie obrazu klinicznego (ryc. 13) rozpoznano *juvenile xanthogranuloma disseminatum*.

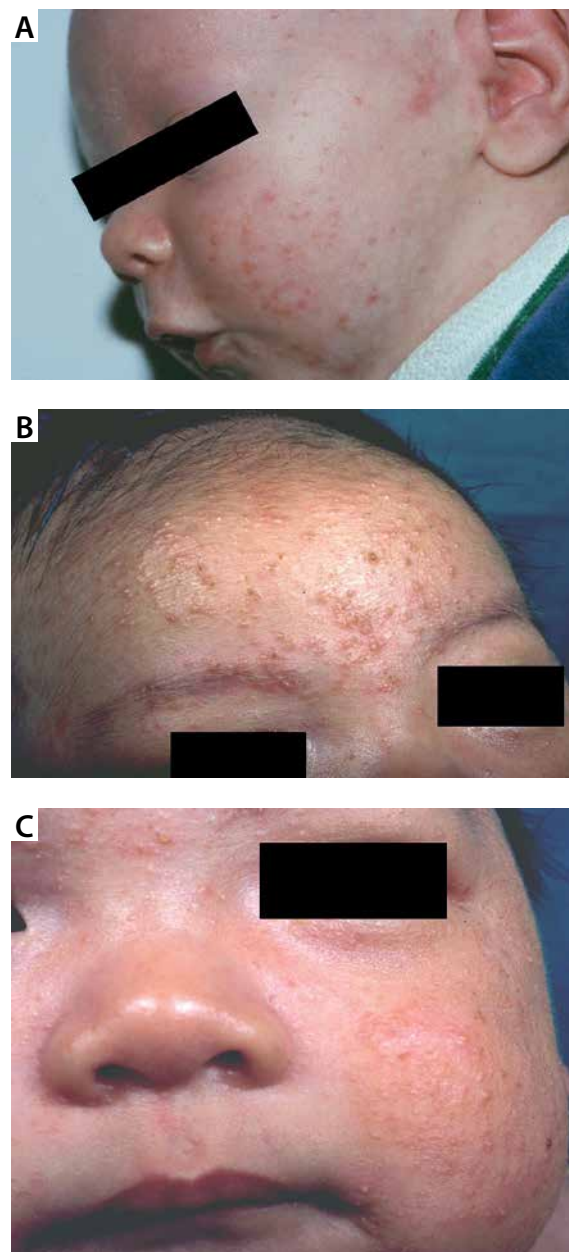
W diagnostyce różnicowej uwzględniono: trądzik dziecięcy, zapalenie okołoustne, *disseminated verruca plana*, sarkoidozę skórną, histiocytozę z komórek

Langerhansa, *acne agminata*, *juvenile disseminated xanthogranuloma*.

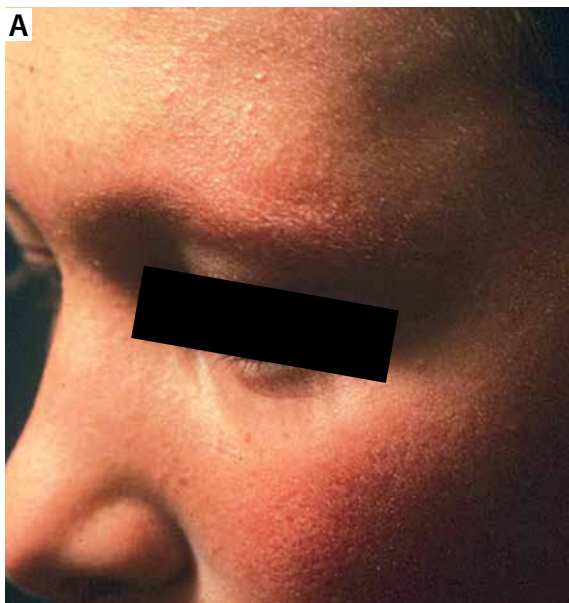
Na rycinie 14 przedstawiono stan kliniczny po 3 miesiącach leczenia pimekrolimusem w kremie. Zaobserwowano bardzo wyraźną poprawę stanu klinicznego. Obraz histopatologiczny przedstawiono na rycinie 15.

Przypadek 3

Kolejny trudny diagnostycznie przypadek kliniczny przedstawiono na rycinie 16. Stan ogólny dziecka był dobry. W diagnostyce różnicowej uwzględniono: *acne neonatorum*, histiocytozę z komórek Langerhansa, *candidiasis*, *pustulosis cephalica neonatale*. Na rycinie 17 przedstawiono podobny przypadek u starszego dziecka.



Rycina 16 A–C. Miesięczne dziecko z *acne infantum*



Rycina 17 A. Podobny przypadek u starszego dziecka. Niewielkie zamknięte zaskórniki z hiperkeratozą pęcherzykową dochodzącą do okolic brwi. **B.** Rumień twarzy obejmujący policzki oraz łuki brwiowe. **C.** Niewielkie keratocyczne grudki grudkowe typowe dla *keratosis rubra pilaris*

Rozpoznano *ulerythema ophryogenes* (*keratosis rubra pilaris atrophicans faciei*). W obrazie klinicznym występowało rogowacenie mieszkowe, we wczesnym stadium przypominające zgrupowane zaskórniki zamknięte lub typu papieru ściernego. Histologicznie stwierdzono blizny wokół włosów mieszkowych i niektórych końcowych mieszków włosowych. W leczeniu zastosowano preparaty miejscowe zawierające mocznik w połączeniu z miejscowymi retinoidami.

Podsumowanie

Diagnostyka chorób skóry w okresie wczesnodziecięcym jest niezwykle trudna. Bardzo łatwo jest popełnić błąd i dlatego ze wszech miar polecamy konsultację dermatologiczną w każdym trudnym, budzącym wątpliwości przypadku oraz gdy zastosowane leczenie nie przynosi poprawy klinicznej. Często konieczna jest biopsja skóry, której ocena wymaga ogromnej wiedzy i doświadczenia, a zatem dermatopatologiczne uzasadnienie rozpoznania też nie jest proste.

Piśmiennictwo

1. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. *J Med* 2000; 31: 177-182.
2. Chatproedprai S, Wanankul S. Survey of common cutaneous lesions in healthy infants at the well baby clinic. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1356-1359.
3. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G i wsp. *Dermatologia*. Czelej, Lublin 2010; 686-688.
4. Placek W, Czerwionka-Szaflarska M, Kaszuba A i wsp. Multicentre comparative trial of nursing care properties of Alantan, Bepanthen, Linomag and Sudocrem® cream in children with diaper dermatitis. *Post Dermatol Allergol* 2009; 1: 9-15.
5. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 421.
6. Seeliger M, Biesalski H, Wissinger B i wsp. Phenotype in retinol deficiency due to a hereditary defect in retinol binding protein synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 3-11.
7. Zouboulis Ch, Stratakis C, Gollnick H, Orfanos C. Keratosis pilaris/ulerythema ophryogenes and 18p deletion: is it possible that the LAMA1 gene is involved? *J Med Genet* 2001; 38: 127-128.
8. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D i wsp. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 Suppl 1: S1-38.
9. Jappe U, Aumann V, Mittler U, Gollnick H. Familial urticaria pigmentosa associated with thrombocytosis as the initial symptom of systemic mastocytosis and Down's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 718-722.
10. Gollnick H. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention

- of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1083-1093.
11. Gollnick H, Luger T, Freytag S, Bräutigam M; the STABIEL study group. StabiEL: stabilization of the skin condition with Elidel – a patients' satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1319-1325.
 12. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V i wsp. New insight into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: S1-50.
 13. Luger T, Boguniewicz M, Carr W i wsp. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 306-315.
 14. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 5: 1-7.
 15. Karčiauskienė J, Valiukevičienė S, Stang A, Gollnick H. Beliefs, perceptions, and treatment modalities of acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. *Int J Dermatol* 2015; 54: e70-e78.
 16. Papakonstantinou E, Franke I, Gollnick H. Facial steatocystoma multiplex combined with eruptive vellus hair cysts: a hybrid? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 251-253.
 17. Gollnick H, Bettoli V, Lambert J i wsp. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1480-1490.
 18. Gollnick H. Acne and related disorders. W: *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2nd ed. Vol. 3. Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ (red.). Springer, Berlin 2012; 1447-1466.

Adres do korespondencji:

prof. Magdalena Czarnecka-Operacz
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: czarnecka.operacz@gmail.com